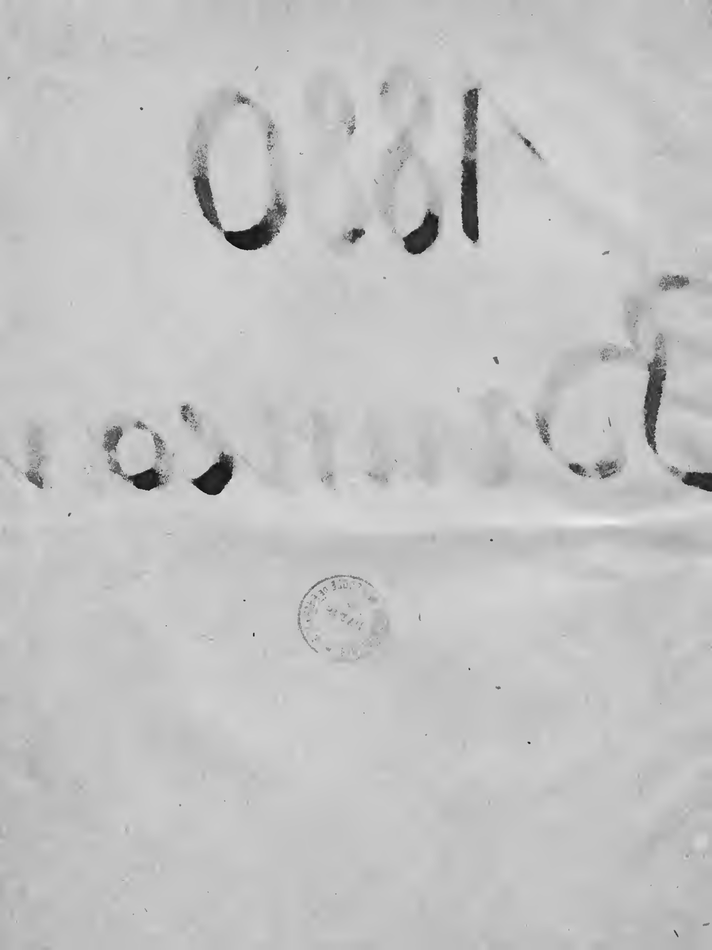
1880

Bruneau





ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

DU PASSAGE

DE QUELQUES

MÉDICAMENTS DANS LES URINES

MODIFICATIONS QU'ILS Y APPORTENT

TRANSFORMATIONS QU'ILS SUBISSENT DANS L'ORGANISME

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

Le *Avril* 1880,

PAR

Léopold BRUNEAU
Interne des hôpitaux de Paris,
Lauréat (bis) de l'Ecole de pharmacie de Lille,
Ancien Préparateur des cours de l'Ecole de pharmacie de Lille,
Membre de la Société d'émulation pour les sciences pharmaceutiques.

PARIS
A. PARENT, IMPRIMEUR DE LA FACULTE DE MEDECINE
29-31, RUE MONSIEUR-LE-PRINCE, 29-31.

1880

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

MM. CHATIN, Directeur.
BUSSY, Directeur honoraire.

ADMINISTRATEURS.

MM. Chatin, Directeur.
Jungfleisch, Professeur.
Bourgoin, Professeur.

PROFESSEURS.

MM. CHATIN...............	Botanique
A. MILNE-EDWARDS.	Zoologie.
PLANCHON...........	Histoire naturelle des médicaments.
BOUIS.................	Toxicologie.
BAUDRIMONT........	Pharmacie chimique
RICHE.................	Chimie inorganique.
LE ROUX...............	Physique.
JUNGFLEISCH.......	Chimie organique.
BOURGOIN..........	Pharmacie galénique.

CHARGÉS DE COURS.

MM. Personne, Chimie analytique.
Bouchardat, Hydrologie et Minéralogie.
Marchand, Cryptogamie.

PROFESSEUR HONORAIRE, M. Berthelot.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM. G. Bouchardat.
J. Chatin.
Beauregard.

MM. Chastaing.
Prunier.
Quesneville.

M. CHAPELLE, *Secrétaire.*

PREPARATIONS.

1. Nitrate acide de deutoxyde de mercure.
2. Sous-acétate de plomb liquide.
3. Soufre précipité.
4. Tartrate de potasse et d'antimoine.
5. Chlore dissous.
6. Sirop de salsepareille composé.
7. Tablettes de soufre.
8. Electuaire de rhubarbe composé.
9. Pommade épispastique au garou.
10. Petit lait de Weiss.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON EXCELLENT PÈRE

A MA TENDRE MÈRE

A MES FRÈRES

A MA FAMILLE

A MES COLLÈGUES DE L'HOPITAL DE LA CHARITÉ

A TOUS MES AMIS

A MES ANCIENS MAITRES DE L'ÉCOLE
DE PHARMACIE DE LILLE

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE
DE PHARMACIE DE PARIS

A M. J. PERSONNE

Docteur ès-sciences,
Membre de l'Académie de médecine,
Pharmacien en chef de l'hôpital de la Charité.

A M. LE DOCTEUR BOURGOIN

Membre de l'Académie de médecine,
Professeur à l'Ecole supérieure de pharmacie,
Pharmacien en chef de l'hôpital des Enfants-Malades.

A M. LE DOCTEUR G. BERNUTZ

Membre de l'Académie de médecine,
Médecin de l'hôpital de la Charité,
Chevalier de la Légion d'honneur.

DU PASSAGE

DE QUELQUES

MÉDICAMENTS DANS LES URINES

MODIFICATIONS QU'ILS Y APPORTENT

TRANSFORMATIONS QU'ILS SUBISSENT DANS L'ORGANISME



AVANT-PROPOS.

Le travail que nous avons entrepris ne pouvait être limité. Comment, en effet, étudier d'une façon complète le passage dans les urines de tous les médicaments, leur transformation dans l'organisme, leur influence sur la sécrétion urinaire, tant au point de vue du volume de l'urine, qu'au point de vue de l'augmentation ou de la diminution de l'urée et des matières fixes dans ce liquide? C'était là chose au-dessus de notre portée. Il est, du reste, bien des médicaments qui nous intéressent peu et dont nous n'avions point à nous occuper; nous avons dû cependant nous borner à faire un choix parmi les plus importants. Nous avons étudié de pré-

férence les médicaments dont l'action physiologique nous a semblé devoir le plus intéresser le praticien et le chimiste, tout en nous proposant, sinon de compléter, de poursuivre au moins l'étude que nous avons commencée.

Notre travail ne comportait pas de classement à proprement parler : nous avons fait un chapitre spécial pour chacun des médicaments qui nous ont occupé, commençant par les produits minéraux et finissant par les produits organiques. Nous nous sommes attaché à résumer aussi complètement que possible toutes les recherches qui avaient été faites dans ce sens ; nous en avons vérifié l'exactitude et par là même corrigé les erreurs. Nous avons pour cela profité de notre séjour dans les hôpitaux, pour y faire de nombreuses expériences ; souvent même nous avons expérimenté sur nous-même, pour nous mettre à l'abri de toute cause d'erreur. Toutes nos recherches ont été faites dans les laboratoires d'analyse de l'hôpital de la Charité, et souvent nous avons été guidé par un de nos maîtres dévoués, M. J. Personne, pharmacien en chef de la Charité. Nous le prierons ici de vouloir bien agréer tous nos remercîments pour les bons conseils qu'il nous a donnés, en assurant en même temps de notre reconnaissance M. Bourgoin, qui nous a inspiré l'idée de notre traval.

Courbes indiquant la marche de la Sécrétion d'Urée dans les 2 observations publiées par Mr Bruneau.

Grammes

OBS. I. — S^t F^s N° 23 bis

S C

OBS. II. — St Michel, N° 4.

S C

Courbes indiquant la marche ascensionnelle de la Sécrétion d'Urée dans les 4 observations publiées par Mr Marrot.

Gram.

OBS. I. S C

OBS. II. S C

OBS. III. S C

OBS. IV. S

S indique la quantité d'Urée après absorption du Salicylate (Voir les tableaux).
C indique la quantité d'Urée après cessation du Salicylate.

INTRODUCTION.

Déjà, en 1825, la Faculté de médecine de Heidelberg avait mis au concours la question suivante : « Déterminer quelles sont les substances qui, introduites dans le corps de l'homme ou des animaux, soit par la bouche, soit par une autre voie, passent dans les urines, et indiquer ce que l'on peut inférer de ce phénomène. » Le prix fut décerné au Dr Wœhler.

Cette question, maintenant plus que jamais, est d'une haute importance. L'analyse des urines rend tous les jours de réels services en éclairant le médecin non seulement sur les éléments anormaux qu'elles renferment, dus à une maladie dont le diagnostic lui est ainsi facilité, mais encore en lui permettant de suivre l'absorption des médicaments qu'il a prescrits au malade. L'urine, en effet, est un témoin muet, il est vrai, pour ceux qui ne savent en tirer parti, mais un témoin parlant et impartial, pour ceux qui savent, à l'aide de réactifs tantôt simples, tantôt combinés, lui faire montrer d'une manière visible et souvent palpable, les principes qu'elle renferme, et connaître par là si un médicament est absorbé, dans quelles proportions il est absorbé, et comment il a été absorbé, c'est-à-dire s'il a subi ou non des transformations dans l'organisme.

Nous trouvons dans le Journal des progrès des sciences et institutions médicales, 1827, t. I, p. 45 et suiv., un abrégé du mémoire de Wœhler.

La plupart des expériences, est-il dit dans ce journal, furent faites sur des chiens, qui prirent les différentes substances dans leur pâtée, toujours à jeun. Ces animaux étaient chaque fois surveillés avec soin, après l'ingestion des substances, afin de s'assurer s'ils ne les rejetteraient pas par les vomissements, ce qui arrive si souvent chez les chiens, ou bien s'ils n'urineraient pas. Les chiens furent tués avec l'acide hydro-cyanique, comme offrant le genre de mort le plus prompt et le moins cruel. L'auteur fait à ce sujet la remarque judicieuse que, quand on se sert de ce moyen, il faut se hâter de lier l'urèthre ou le col de la vessie, immédiatement après la mort de la victime, parce que ce poison détermine souvent une paralysie prompte et générale des muscles; en sorte que si on négligeait de prendre cette précaution, les fèces et les urines ne tarderaient pas à s'échapper de leurs réservoirs naturels.

Le Dr Wœhler rejette la ligature de l'œsophage, que l'on conseille de faire pour arrêter les vomissements, ce procédé devant nécessairement imprimer un trouble violent à l'organisme entier de l'animal, et troubler ainsi la fonction de l'appareil digestif. Ce savant, après avoir essayé en vain le cathétérisme chez beaucoup de chiennes sans jamais réussir à introduire une sonde, reçut enfin un chien que l'on pouvait faire uriner à volonté en lui faisant peur, et dont il se servit pour un grand nombre de ses expériences.

Pour nous, nous avons tenu à expérimenter sur l'homme, tantôt à l'état sain et tantôt à l'état morbide, les expériences étant ainsi beaucoup plus concluantes. Nous avons dû toutefois expérimenter sur des chiens,

lorsque nous avons étudié des médicaments dont l'action toxique était peu ou point connue; nous avons eu alors recours, dans certains cas, à la sonde œsophagienne pour administrer le médicament, et une cage spéciale, dans laquelle nous placions l'animal, nous permettait de recueillir intégralement toutes ses urines, sans qu'il fût besoin d'en déterminer la mort.

FER ET FERRUGINEUX.

Le fer est insoluble par lui-même; il ne peut être absorbé que par son union avec certains acides, ou s'il se combine avec les acides libres de l'estomac, et, dans ce cas, sa dissolution est très limitée.

Gélis et Bouchardat, Hirtz et Hepp n'ont pu constater la présence du fer dans l'urine de personnes qui en avaient ingéré. Au contraire, Quevenne, après avoir pris 2 gr. 50 de fer, en a retrouvé dans son urine; et, d'après quelques auteurs, la noix de galle noircirait l'urine de ceux qui prennent des eaux ferrugineuses en grande quantité. Il est donc probable que les premiers expérimentateurs se sont placés dans de mauvaises conditions, ou que le fer ne s'était pas éliminé encore au moment de leurs recherches, bien qu'il fût absorbé. D'ailleurs, il est actuellement démontré que l'urine normale renferme toujours du fer, en quantité très minime, il est vrai : cette quantité paraît augmenter chez les personnes soumises à un traitement ferrugineux.

Ainsi, d'après Magnier (1), on trouve chez un homme sain, de poids moyen, de 0 gr. 003 à 0,011 de fer par litre d'urine. La moyenne de 14 expériences fut de 0,007 de fer par litre d'urine.

Il faut s'assurer de l'absence du sang dans une urine où l'on veut rechercher le fer. Il y aurait en effet sujet à

(1) Magnier. Berichte d. deutsche chemist Gesellsch, tome VII, p. 1796.

erreur, sans cette précaution, car le fer existe toujours en proportion notable dans les cendres du sang.

L'absorption du fer est chose incontestable, mais la manière dont se fait cette absorption est chose discutée. Pour Liebig et Bouchardat, le fer passe dans le sang à l'état de protoxyde ; pour Mialhe à l'état de peroxyde dans le sang artériel, et de protoxyde dans le sang veineux.

Quant à l'élimination du fer par les urines, et c'est là ce qui doit surtout nous intéresser, M. Mialhe (1), qui s'est beaucoup occupé de l'étude des ferrugineux, établit la chose comme il suit. Parmi les préparations ferrugineuses, il en est qui ne sont pas décomposées par les alcalis du sang ; celles-là se retrouvent dans l'urine, non pas entièrement cependant comme il l'avait affirmé après Wœhler, mais en petite quantité toutefois. S'agit-il, au contraire, des oxydes de fer et de leurs analogues, composés où la base est mise en liberté par les éléments alcalins du sang, nous ne les retrouvons pas dans l'urine. Berzelius (2), dans son Traité de chimie, nous dit que le fer, dans les combinaisons où il existe à l'état d'oxyde ne passe pas dans les urines et M. Mialhe traduit ainsi cette proposition : « Les combinaisons ferrugineuses, susceptibles de mettre l'oxyde de fer en liberté sous l'influence des alcalis, ne passent pas dans les urines. » Berzelius cependant nous signale le fait suivant, à savoir qu'après l'emploi d'une grande quantité de préparations ferrugineuses, l'urine acquiert quelquefois une faible teinte verte ou bleuâtre. M. Mialhe fait

(1) Mialhe. Chimie appliquée à la physiologie et à la thérapeutique.

(2) Berzelius. Traité de chimie, t. VII, p. 402.

remarquer que ce fait, loin d'infirmer la théorie que nous venons d'exposer, la confirme au contraire, puisqu'il résulte des recherches de Berzelius que le fer, ainsi excrété, se trouve combiné à l'acide ferrocyanique, produit lui-même par la décomposition dans le corps de différentes matières animales.

Nous concevons donc que seules, les préparations ferrugineuses, susceptibles d'abandonner dans l'économie tout leur oxyde de fer par l'action des alcalis du sang, seront capables de produire ou de régénérer les globules sanguins. D'après Mialhe (1), ce serait par un fait chimique des plus simples, par une double décomposition, que le globule sanguin ou pour mieux dire la trame du globule prendrait naissance. La préparation ferrugineuse ingérée et l'albuminate alcalin existant dans le torrent circulatoire, une fois en présence, se décomposent mutuellement; il se produit un nouveau sel alcalin et de l'albuminate de fer, véritable base du cruor. « Aussi cette décomposition chimique opérée, on ne retrouve jamais de fer dans les urines, car l'oxyde de fer participe alors aux propriétés de texture organique des éléments albumineux avec lesquels il vient de se combiner, et cette texture ne leur permet pas de sortir des vaisseaux qui les contiennent. »

Au contraire, les cyanures de fer et de potassium, qui ne sont pas décomposés par les substances alcalines du sang, passent dans les urines; mais comme nous l'avons dit plus haut, ils n'y passent cependant qu'en très petite quantité (2).

(1) Mialhe. Loc. cit.

(2) Voir § Ferrocyanure de potassium, p. 27.

On pourrait, après ce que nous venons de dire, nous demander comment il se fait que le tartrate ferrico-potassique, qui résiste à l'action des alcalis les plus énergiques et « *à fortiori* » aux alcalis du sang, ne se retrouve jamais dans les urines et soit retenu dans l'économie.

« C'est que, dit M. Mialhe, au fur et à mesure que les éléments de l'acide tartrique sont transformés en d'autres produits par l'oxygène du sang, l'oxyde de fer mis en liberté se combine directement avec les éléments albumineux pour concourir à la reconstitution des globules sanguins. »

M. Mialhe fait cependant une restriction à cette manière de voir et admet, contrairement à MM. Soubeiran et Capitaine, qu'un contact prolongé d'alcali en excès arrive à décomposer le tartrate ferrico-potassique, et à mettre ainsi son oxyde en liberté, qui se combinerait dès lors aux éléments albumineux par le phénomène de double décomposition.

Nous venons de voir que M. Mialhe admet que l'oxyde de fer se combine à l'élément albumineux du sang. Quevenne, de son côté, sans nier que la matière organique du sérum joue un certain rôle, admet surtout que le fer s'unit à la matière organique du suc gastrique, ou mieux des substances alibiles que celui-ci renferme.

Dans tout ce que nous venons de dire, nous supposons la préparation ferrugineuse absorbée, c'est-à-dire passée dans le sang. Or, parmi les préparations ferrugineuses il en est d'insolubles, c'est-à-dire de non immédiatement absorbables, et il en est de solubles ou immédiatement absorvables. Les premières doivent leur activité aux acides de l'estomac qui les dissolvent dans de certaines

proportions et en permettent ainsi le passage dans le torrent circulatoire; elles agiront donc surtout si elles sont prises au moment des repas, c'est-à-dire au moment où le suc gastrique se trouve sécrété. Pour ce qui est des secondes, si elles sont prises à jeun, elles seront absorbées directement, toujours dans de certaines proportions, pourvu toutefois qu'elles ne soient point astringentes, auquel cas il faudrait les étendre d'une quantité suffisante d'eau pour en permettre l'absorption; mais, si elles sont données pendant ou après le repas, il arrive, d'après les recherches de M. Leras, de M. Mialhe et de M. Quevenne, qu'elles se trouvent soumises aux mêmes conditions d'absorption que les préparations insolubles, c'est-à-dire qu'elles deviennent insolubles, en tout ou en partie, en présence des sucs gastriques, en formant avec la matière animale de ces sucs un composé plus ou moins stable et qui, *en général*, ne trouve de conditions d'absorption que dans l'estomac ou dans la première partie de l'intestin grêle, où les sucs digestifs ne semblent pas avoir subi de grands changements, n'ayant point encore perdu leur condition fondamentale d'acidité.

Passant ainsi dans le sang, dit Bordier (1), le fer s'incorpore dans nos tissus sous forme d'hématosine dans les globules, de phosphate de fer dans la fibrine, de biliverdine dans la bile, de mélanine dans la choroïde, et il s'élimine indirectement d'une part en suivant les métamorphoses régressives par lesquelles ces parties constituantes de l'organisme rentrent dans le circulus général de la matière; et directement, d'autre part, par

(1) Bordier. Fer, Dictionnaire encycl. des sciences méd.

le liquide céphalo-rachidien (Marot), par la sueur (Thénard), surtout par les organes caducs : épiderme, ongles, cheveux et poils (Gubler), et par l'urine à l'état d'urosarcine.

Urée. — Pokrowsky (de St-Pétersbourg) a constaté que, sous l'influence des ferrugineux, la température générale s'élève, et l'urée s'élimine en plus grande quantité. De son côté Rabuteau, expérimentant sur lui-même le protochlorure de fer, nota une augmentation de 10 p. 100 dans la quantité d'urée éliminée.

Recherche du fer dans l'urine. — Voici comment il convient de procéder pour rechercher le fer dans l'urine. On évapore à siccité une certaine quantité d'urine et on calcine. On traite alors les cendres par de l'acide chlorhydrique pur, et par conséquent exempt de fer. On partage alors cette liqueur en deux parties. Dans la première partie on ajoute une goutte d'acide azotique, et l'on fait bouillir. S'il y a du fer on transforme ainsi le chlorure ferreux en chlorure ferrique. Si l'on traite alors cette liqueur par du sulfocyanure de potassium, on obtient une coloration rougeâtre caractéristique due à la formation de sulfocyanure de fer. Cette réaction est excessivement sensible, on l'obtient avec des traces de fer : si le fer est en quantité plus grande, la liqueur prend une teinte rouge foncé.

On peut encore déceler la présence du fer par le ferrocyanure de potassium. On étend d'eau la seconde partie de la liqueur, et on la fait bouillir avec quelques gouttes d'acide azotique, de manière à peroxyder le fer,

s'il y en a dans la liqueur. On ajoute alors du ferrocyanure de potassium : si le fer se trouve en petite quantité, on observe une coloration bleuâtre, et la liqueur dépose, après quelques heures, des flocons de bleu de Prusse ; si au contraire le fer se trouve en plus grande quantité, le bleu de Prusse se précipite immédiatement.

FERROCYANURE DE POTASSIUM (1).

Les physiologistes se sont demandé pendant longtemps quel était le mode d'action du ferrocyanure de potassium en thérapeutique. Agissait-il ou non comme ferrugineux ? MM. Regnault et Hayem ont étudié la question à fond, et ont établi, à la suite de nombreuses expériences, que le ferrocyanure de potassium est inactif et ne contribue en rien à la régénération des éléments colorés du sang; que le radical organo-métallique ne se modifie pas dans l'économie, et, de même que le fer y reste inerte, les éléments du cyanogène y demeurent absolument inoffensifs, puisqu'on peut, sans aucun trouble pour la santé, l'administrer pendant des semaines et des mois à la dose de plusieurs grammes par jour (1).

Etant donnée l'inertie thérapeutique de ce médicament, il était intéressant de savoir comment il est éliminé, et s'il subit ou non une transformation dans l'organisme.

Le ferrocyanure de potassium possède un réactif excessivement sensible : c'est le perchlorure de fer, qui peut en déceler des quantités infinitésimales en formant du bleu de Prusse.

(1) Communiqué par l'auteur à la Soc. d'émulation pour les sciences pharmaceutiques, séance du 16 décembre 1879.

(2) Regnault. Communication à l'Académie de médecine, 19 mars 1878.

Le sulfate de cuivre est encore un réactif très sensible qui donne, avec des traces de ferrocyanure, une coloration brun marron caractéristique. Nous nous sommes assuré cependant, dans le cours de nos expériences, que le perchlorure de fer doit de beaucoup lui être préféré, comme étant plus sensible pour la recherche du ferrocyanure dans l'urine.

Il y a toutefois une précaution indispensable à prendre quand on recherche le ferrocyanure dans l'urine, c'est d'*acidifier* l'urine, avec l'acide chlorhydrique de préférence, avant d'ajouter le réactif en solution étendue, de façon à empêcher la précipitation des phosphates qui pourraient masquer la réaction.

Si nous consultons le mémoire de Wœhler (1), sur le passage des médicaments dans les urines, nous voyons que ce savant s'était déjà occupé du ferrocyanure, et que bien d'autres chimistes s'en étaient occupé également avant lui. « Son passage dans les urines, dit-il, a été observé un si grand nombre de fois, que je me suis dispensé de répéter des expériences aussi bien établies. » C'est ainsi qu'il nous cite Wollaston (2), qui retrouva l'*hydro-proto-ferro-cyanate de potasse* dans l'urine d'hommes qui n'en avaient pris qu'un petit nombre de grains en dissolution ; Marcet, qui en constata l'existence dans l'urine d'une femme diabétique, ayant fait usage de ce médicament; Home (3) qui le découvrit dans l'urine

(1) Wœhler. Recherches sur le passage des substances dans l'urine. In Zeitschrift für Physiologie, t. I, 1824.

(1) Wollaston. Philos. trans., 1811, p. 106.

(2) Home. Philos. trans., 1811, p. I, p. 163.

d'ânes, et Magendie (1) dans celle de chiens, auxquels il avait injecté dans les veines une solution de ce sel ; Meyer (2) dans l'urine d'un chien après injection dans la trachée artère ; Tiedemann et Gmelin (3), qui le retrouvèrent dans l'urine de chiens qui en avaient avalé un à deux gros; Emmert et Hœring (4), qui en démontrèrent la présence dans l'urine de chiens auquels la solution avait été injectée quatre heures auparavant dans la cavité abdominale ; Westrumb (5), qui trouva ce sel dans ses propres urines, dans celles de lapins, de chiens et de brebis ; Seiler et Ficinus (6), qui le découvrirent après l'usage intérieur, dans l'urine de chevaux et de chiens, de même après l'application de la solution sur une plaie extérieure chez un cheval, après l'injection dans la trachée artère, chez un chien.

Wetzlar (7), nous dit-il enfin, trouva l'hydro-proto-ferro-cyanate de potasse dans ses urines, le lendemain du jour où il en avait pris six grains en dissoluion ; ayant pris un gros de ce sel, il le découvrit de même encore trois jours après. Mais, où Wœhler cesse d'être d'accord avec Wetzlar, c'est à propos de l'évaluation de

(1) Magendie. Eléments de physiol., vol. II, art. Organes urinaires.

(2) Meyer. Deutsches Archiv. für Phisiologie, von Meckel, B. III, S. 498.

(3) Tiedemann et Gmelin. Versuche über die Wege auf melchen substanzen aus dem Magen u. Darmkanal ins Blut gelangen. Heidelberg, 1820, S. II.

(4) Emmert et Hœring. Meckel's Archiv. B. IV, S. 516-518.

(5) Westrumb. Meckel's Archiv. B. VII, S. 525.

(6) Seiler et Ficinus. Zeitschrift für Natur und Heilkunde, heransgeg, von den Dresdner-Aerzten, B. II, S. 378.

(7) Wetzlar. Diss. de kali borussici in organismum transitu. Marburg, 1812, § 11-12.

la quantité de sel passée dans l'urine; car, dit-il, le bleu de Prusse précipité, d'après lequel il cherche à déterminer la quantité de sel contenu dans l'urine, se décompose par la digestion dans une solution de borax, à laquelle il soumet ce précipité, pour le délivrer de l'acide urique : par ce procédé, on obtient un précipité de peroxyde de fer; et en faisant évaporer le liquide, il se prend en une masse ayant l'apparence gommeuse, non cristallisable, et renfermant de l'hydrocyanate de soude. Voilà pourquoi, dit Wœhler, Wetzlar ne trouve relativement qu'une petite quantité de ferrocyanure de potassium dans l'urine; quant à lui, il déclare que ce corps y passe en entier.

M. Mialhe (1), dans son *Traité de chimie appliquée à la physiologie et à la thérapeutique*, dit que Wœhler a incontestablement établi que le ferrocyanure passe en entier dans l'urine, et, non content de s'appuyer sur l'autorité de ce chimiste, il n'hésite pas à donner l'explication de la particularité que présente ce corps vis-à-vis des autres préparations de fer.

Pourquoi, dit-il, les cyanures de potassium et de fer passent-ils en entier dans les urines? Parce que ces composés cyaniques ne sont pas décomposés par les éléments alcalins du sang.

Lionel S'Beale (2), dans son *Traité de l'urine et des dépôts urinaires*, nous dit que, d'après Erichsen, une solution de ferrocyanure apparaît dans l'urine une minute après le moment où elle a été ingérée.

(1) Mialhe. Chimie appliquée à la physiologie et à la thérapeutique.
(2) Lionel S'Beale. De l'urine et des dépôts urinaires. Erichsen, méd. Gazet., t. XXXVI. p. 363-410.

En présence de ces affirmations, nous nous proposâmes de vérifier nous-même tout ce qui avait été avancé, et nous sommes arrivé à des résultats bien différents, que nous allons exposer.

Le ferrocyanure de potassium étant une préparation inoffensive à de faibles doses, étant même employé en Allemagne et en Angleterre comme purgatif, à la dose de 15 à 30 grammes, nous avons pu sans inconvénient en administrer à des malades de notre service. Nous avons, du reste, expérimenté sur nous-même et sur quelques-uns de nos collègues qui ont bien voulu se prêter à nos recherches.

Nous avons d'abord administré le ferrocyanure à faible dose, c'est-à-dire à la dose de 2 à 3 gr. Le médicament était toujours ingéré en solution et d'une seule fois. Nous avons constaté que, dans ce cas, l'élimination était très tardive et ne se faisait que seize à dix-huit heures après l'ingestion du médicament. De plus, cette élimination se faisait en très minime quantité.

Ajoutons que nous nous sommes placé en dehors de toute cause d'erreur; le médicament était absorbé à jeun, seize heures après avoir pris toute espèce de nourriture.

Nous prîmes le ferrocyanure à la dose de 4 à 5 gr. et nous pûmes constater alors qu'il s'en éliminait dix à douze heures après l'ingestion.

Enfin, nous l'avons plusieurs fois administré à la dose de 10 gr.; nous avons constaté, dans ce cas, que l'élimination commençait au bout de quelques heures.

Nous nous sommes proposé alors de rechercher dans quelle proportion le ferrocyanure s'éliminait par les

urines, car la coloration que nous obtenions avec le perchlorure de fer nous avait fait voir qu'il s'en éliminait en très petite quantité, et que Wœhler et Mialhe étaient bien au-dessus de la vérité.

Nous avons donc fait recueillir l'urine émise pendant les vingt-quatre heures qui avaient suivi l'ingestion de 10 gr. de ce médicament, et nous avons songé à employer pour le dosage du ferrocyanure dans l'urine un procédé calorimétrique analogue à celui préconisé par notre maître M. J. Personne pour la recherche et le dosage du cuivre dans l'eau de fleurs d'orangers.

Nous avons fait une solution de ferrocyanure à 1/2000, c'est-à-dire telle que 1 c. c. de cette solution représente 0 gr. 0005 de ferrocyanure; d'autre part, nous avons employé, comme réactif ferrique, la solution normale de perchlorure, étendue de 50 fois son volume d'eau. Nous avons pris une série de 10 tubes à essai semblables, dans lesquels nous avons mis depuis 1 jusqu'à 10 c. c. de la solution de ferrocyanure à 1/2000, c'est-à-dire une série de 10 tubes contenant depuis 0,0005 jusqu'à 0,005 de ferrocyanure. Nous avons ensuite ajouté dans chacun de ces tubes de l'eau distillée jusqu'à ce que nous ayons pour chacun un volume de 20 c. c. Ceci fait, nous avons ajouté dans chaque tube 1 c. c. de liqueur ferrique; nous avons ainsi obtenu une série de teintes bleues de plus en plus foncées.

Nous avons alors versé dans un tube semblable aux précédents 20 c. c. de l'urine à analyser, et après avoir acidifié avec l'acide chlorhydrique pour empêcher la précipitation de phosphates, nous avons ajouté 1 c. c. de liqueur ferrique. Nous avons cherché à quel tube

de la série se rapportait la coloration que nous venions d'obtenir, et nous avons vu que cette coloration était identique avec celle du dixième, c'est-à-dire que l'urine renfermait 0 gr. 005 de ferrocyanure par 20 c.c. d'urine.

Non content d'apprécier la quantité de ferrocyanure par la coloration, nous avons voulu la juger d'après la hauteur du précipité de bleu de Prusse une fois déposé. Nous avons donc laissé reposer les tubes pendant vingt-quatre heures ; au bout de ce temps, le bleu de Prusse s'était déposé, et, alors encore, nous avons pu voir que la hauteur du précipité contenu dans le tube où nous avions placé l'urine correspondait exactement à celui du dixième tube de la série. Nous avons ainsi obtenu la confirmation de notre première expérience.

Nous avons été, dans cette expérience, au devant d'une objection que l'on aurait pu nous faire : à savoir, que la matière colorante de l'urine aurait pu fausser la coloration produite par le bleu de Prusse formé et nous induire ainsi en erreur dans la comparaison des couleurs. Or, nous avons remplacé, dans notre série de dix tubes, l'eau distillée par l'urine normale, et nous avons pu constater que la matière colorante n'influait pas, et que notre premier résultat était bon.

Nous avons dit que ce procédé de dosage nous avait donné 0 gr. 005 de ferrocyanure pour 20 c. c. d'urine. Or, la quantité d'urine émise dans les vingt-quatre heures étant, dans le cas de l'expérience que nous relatons, de 660 c. c., nous voyons que la quantité de ferrocyanure éliminée est de 0 gr. 165 pour 10 gr. de ce sel ingérés.

L'examen de l'urine le lendemain nous donna encore une très faible coloration par l'addition de perchlorure

de fer. Enfin, en évaluant largement, nous arrivons à voir que nous avons seulement 0 gr. 20 de ferrocyanure éliminé par l'urine, soit seulement la cinquantième partie.

Nous nous sommes alors proposé de chercher par quelles voies le ferrocyanure pouvait être éliminé.

Nous avons d'abord examiné les matières fécales. Après avoir administré 10 gr. de ferrocyanure à un sujet, nous fîmes recueillir les fèces de la journée. Elles furent délayées dans l'eau, et, dans le liquide filtré, nous pûmes constater la présence du ferrocyanure en quantité considérable.

Nous avons voulu voir ensuite si le ferrocyanure n'avait pas d'autres voies d'élimination, et nous nous proposâmes de le rechercher dans la salive et la sueur.

Pour cela, nous administrâmes à un malade 10 gr. de ferrocyanure, et nous prîmes soin qu'il se lavât bien la bouche après avoir ingéré le médicament. Au bout de trois heures, après avoir constaté la présence de ce corps dans l'urine, nous fîmes au malade une injection hypodermique avec 0 gr. 01 de nitrate de pilocarpine.

Nous avions eu soin préalablement de laver à l'éther le front et un des bras du malade, pour éviter toute décomposition de la sueur en ces deux endroits où nous nous proposions de l'étudier.

Quand le malade transpira, nous badigeonnâmes le bras avec une solution très étendue de perchlorure de fer, nous lui essuyâmes le front avec une compresse imprégnée de la même solution, et nous n'eûmes aucune réaction.

D'autre part, nous avons recueilli toute la salive du

malade ; la salivation avait duré quarante minutes. Ici encore le perchlorure de fer ne nous décela pas de trace de ferrocyanure ; la salive prit simplement une coloration rougeâtre, due suivant les uns à la présence d'un sulfocyanure alcalin, et suivant les autres à un composé organique indéterminé.

D'après ce qui vient d'être rapporté, nous sommes en droit de contredire Erichsen, qui prétend que le ferrocyanure apparaît dans l'urine une minute après son ingestion, de contredire Wœhler, et après lui Mialhe, qui n'hésitent pas à dire que le ferrocyanure passe en entier dans les urines, et nous concluerons en disant :

1° Que le ferrocyanure ne passe dans l'urine que très tardivement pour une faible dose (2 à 4 gr.), et au bout de quelques heures pour une dose plus forte (10 gr.) ;

2° Que le ferrocyanure ne s'élimine ni par la salive, ni par la sueur, qu'il ne s'en élimine que la cinquantième partie environ par les urines, tandis que la presque totalité se trouve éliminée par les matières fécales.

IODE ET IODURES.

IODURE DE POTASSIUM EN PARTICULIER.

L'iodure de potassium fut pendant longtemps rangé dans la classe des médicaments dits *altérants*, et on lui attribuait, comme au mercure, la propriété de détruire les globules sanguins.

Urée. — En 1868, Rabuteau (1) entreprit sur lui-même une série d'expériences qui lui permirent d'affirmer que l'iodure de potassium et les iodiques étaient des agents d'épargne, des modérateurs de la nutrition, du mouvement de désassimilation. Après s'être soumis à un régime constant pendant une semaine, et avoir pris pendant cinq jours un gramme d'iodure par jour, et avoir continué le même régime sans iodure pendant quelque temps, il reconnut : 1° que pendant la première semaine, il avait éliminé par jour en moyenne 22 gr. 64 d'urée, le maximum ayant été de 24 gr. 62 et le minimum de 21 gr. 03 ; 2° que dès qu'il prit de l'iodure de potassium, la quantité d'urée descendit successivement à 19 gr. 30 et 13 gr. 15. La même diminution a été observée à la suite de l'emploi de l'iodure de sodium. C'est ce qui fait, d'après Rabuteau, que les urines des individus soumis à une médication iodée ne déposent jamais d'urates, ni d'acide

(1) Rabuteau. Eléments de thérapeutique et de pharmacologie.

urique ; de plus, d'après Spencer Wells, les iodures auraient le pouvoir de dissoudre l'acide urique.

Elimination. — Volume de l'urine.— Les iodiques sont surtout éliminés par l'urine, et quoiqu'ils aient la propriété d'activer certaines sécrétions, notamment la salive, ils ne modifient pas, ainsi que l'ont constaté Wœhler, Bassfreund et Rabuteau, la quantité d'urines éliminée. Bassfreund même a reconnu qu'au début de leur administration, les urines diminuaient d'une manière sensible.

Cependant d'après M. Carat (1), l'iodure d'ammonium jouirait de la propriété d'activer la sécrétion urinaire. M. Carat a fait des expériences sur lui-même, en absorbant à la même heure pendant plusieurs jours consécutifs la même quantité d'eau (100 gr.), tout en prenant des doses ascendantes d'iodure d'ammonium. Il recueillait l'urine qu'il émettait pendant un temps déterminé (5 heures), et en comparait tous les jours le volume. Il arriva ainsi à trouver que le sixième jour, la quantité d'urine émise en 5 heures avait augmenté de 25 grammes. Tout en respectant les expériences de M. Carat, nous n'hésiterons pas cependant à dire que cette faible augmentation est tout à fait insuffisante pour en conclure, comme il le fait, à une différence *sensible* entre la quantité d'urine émise sous l'influence de l'iodure d'ammonium, et celle qui est rendue en dehors de cette influence.

(1) Carat. Usage de l'iodure d'ammonium dans la syphilis. Paris, 1874.

« L'iodure, dit Wœhler, passe dans l'urine à l'état « d'acide hydriodique, attendu que l'amidon ne prend « la couleur bleue dans ces urines qu'autant qu'on leur « enlève leur hydrogène. » Ce savant se trouve ici dans l'erreur : quelle que soit la forme sous laquelle l'iode est administré, il se trouve toujours transformé en *iodure* par les alcalins du sang, et passe à cet état dans les urines.

L'iodure d'ammonium, d'après M. Carat, traverse sans altération tout l'organisme, mais se décompose dans le rein. Il se trouve éliminé ainsi par l'urine à l'état d'iodure de sodium, et l'ammonium se combine aux substances contenues dans l'urine.

L'absorption de l'iodure de potassium est des plus rapides, puisqu'on peut le retrouver dans l'urine au bout de cinq minutes. La durée de l'élimination est variable : Claude Bernard dit qu'au bout de 24 heures l'urine n'en présente plus de traces. Rabuteau est moins exclusif, et dit que la rapidité d'élimination dépend de la dose ingérée. D'après lui, si l'on administre 1 gramme d'iodure de potassium, on en retrouve dans l'urine pendant 3 jours, et si l'on porte la dose à 10 grammes, on en retrouve alors pendant 10 jours. Quant à nous, nous nous croyons en droit d'affirmer que la durée de l'élimination dépend non seulement de la dose ingérée, mais encore de l'état du malade. C'est ainsi que nous avons eu l'occasion de voir dans le service du Dr Bernutz, salle Saint-Ferdinand, un peintre en bâtiments prendre pendant 3 jours 2 grammes d'iodure de potassium et en éliminer pendant 10 jours consécutifs, après la cessation du traitement.

Recherche de l'iodure de potassium dans l'urine. — Wœhler, dans son mémoire, nous dit que le chlore ne convient pas pour la recherche de l'iodure de potassium dans l'urine, « parce qu'un léger excès de ce corps s'empare de l'iode devenu libre, et le transforme en acide iodique, lequel ne réagit pas non plus sur l'amidon. » D'apres lui, « le seul moyen de découvrir l'iode consiste à mettre dans les urines un peu de chlorate de potasse et un peu d'amidon ; à faire tomber avec précaution, sur l'un et l'autre, au fond du vase, une goutte d'acide sulfurique ou hydrochlorique ; par ce procédé, l'amidon devient violet souvent au bout de quelques minutes. »

C'était là le seul procédé connu du temps de Wœhler: il en existe maintenant plusieurs autres qui permettent de déceler d'une manière très sensible la présence de l'iodure dans l'urine.

Nous indiquerons d'abord le procédé de M. Bouis(1), basé sur ce que le perchlorure de fer déplace l'iode de ses combinaisons. On verse dans un tube à essai un peu de l'urine à analyser, on l'additionne d'un peu de perchlorure de fer, et l'on chauffe après avoir placé à l'orifice du tube un morceau de papier écolier légèrement mouillé. L'iode se trouve déplacé, et ses vapeurs arrivant sur le papier donnent la coloration bleue de l'iodure d'amidon.

Un autre procédé que nous regardons comme très sensible et tout aussi commode consiste à mettre d'abord de l'urine dans un tube à essai, et à l'additionner ensuite avec précaution d'eau chlorée: l'iode se trouve mis en

(1) Bouis. Manuel de médecine légale. Chimie légale, p. 694.

liberté. On verse alors dans le tube un peu de chloroforme et l'on agite. Le chloroforme dissout aussitôt l'iode et prend une belle coloration rose violacée, variant suivant la quantité d'iode. Il est important de n'ajouter l'eau chlorée que par très petite quantité à la fois, car un excès ferait rapidement disparaître la coloration due à l'iode mis en liberté.

Si l'on n'a pas d'eau chlorée à sa disposition, on peut verser dans l'urine, préalablement *acidifiée*, une solution d'hypochlorite de soude ou de chaux, qui conduit au même résultat.

On peut encore remplacer l'eau chlorée par de l'acide azotique nitreux, ou mieux par l'addition successive d'acide azotique et d'acide sulfurique concentré.

Nous avons dit plus haut que l'on dissolvait l'iode dans le chloroforme après l'avoir mis en liberté : le chloroforme peut être remplacé par le sulfure de carbone ou encore par l'éther. Si l'on emploie de l'éther, on observe une teinte brune au lieu d'une teinte rosée comme avec le chloroforme et le sulfure de carbone, et cette fois à la partie supérieure du tube, au lieu que ce soit comme tout à l'heure à la partie inférieure. Disons toutefois que l'emploi du chloroforme est préférable.

Un autre moyen de caractériser l'iode, après l'avoir mis en liberté dans la liqueur par les moyens indiqués plus haut, consiste à ajouter de l'eau amidonnée. L'iode se combinant alors avec l'amidon donne la belle coloration bleue d'iodure d'amidon.

Enfin, si l'urine à analyser ne contient que des traces d'iodure, et si l'on veut écarter toute cause d'erreur, on prendra environ un litre d'urine, on l'additionnera de

2 gr. de potasse caustique, on l'évaporera et on calcinera avec précaution. On reprendra alors les cendres par l'eau, et on recherchera dans la liqueur filtrée l'iode, d'après les procédés ordinaires.

BROMURE DE POTASSIUM.

Le bromure de potassium se trouve entraîné en grande abondance dans l'urine, mais il est moins facile de le déceler que l'iodure. La réaction que l'on devrait obtenir semble en effet masquée par des composés organiques qui se trouvent dans l'urine.

D'après Gatumeau, la quantité d'urine chez les malades qui prennent 6 à 8 gr. de bromure de potassium atteint souvent plus de 2 litres. D'après Gibb, le bromure d'ammonium ne jouirait pas de cette action diurétique.

Martin Damourette et Pelvet ont également signalé une hypersécrétion urinaire à la suite de fortes doses de bromure, et ils ont vu de plus que les urines finissent par devenir sanguinolentes.

De notre côté, ayant eu souvent l'occasion d'observer à l'hôpital des malades hystériques soumises à des doses assez élevées de bromure, nous avons constaté que le volume de l'urine n'était guère modifié par le traitement, et jamais nous n'avons observé la présence du sang.

Recherche du bromure dans l'urine. — Comme pour l'iodure de potassium, si dans une *Solution* de bromure nous ajoutons soit de l'eau chlorée, soit, après avoir acidifié la liqueur, un hypochlorite en dissolution ; soit successivement de l'acide azotique et de l'acide sulfurique, nous mettons le brome en liberté, et, ajoutant

alors dans la liqueur du chloroforme ou du sulfure de carbone, nous voyons ces dissolvants se colorer en s'emparant du brome.

La réaction n'est pas aussi commode lorsqu'il s'agit d'une urine renfermant du bromure, et, bien souvent en opérant avec soin d'après les procédés que nous venons d'indiquer, on n'arrive à aucun résultat, si la dose de bromure ingérée a été assez faible.

Voici le procédé que nous conseillons de suivre dans ce cas : toujours il nous a réussi dans l'analyse des urines de personnes ne prenant même que de très petites quantités de bromure ; de plus, il est simple et même clinique.

On prend un tube à essai auquel on adapte un tube à dégagement recourbé. Dans le tube à essai, on introduit 1 gr. environ de bioxyde de manganèse, et un léger filet d'acide chlorhydrique. On introduit le tube à dégagement dans un tube à essai renfermant un peu de l'urine à analyser et environ 2 cmc de chloroforme ou de sulfure de carbone. On chauffe le tube qui doit produire le chlore, ce gaz se dégage et met bientôt le brome en liberté.

Il faut avoir soin d'agiter à intervalles très-rapprochés le tube renfermant l'urine et le chloroforme, car un excès de chlore ferait disparaître rapidement la coloration du brome. Au contraire, si l'on prend soin de ne pas faire arriver un excès de chlore, le chloroforme ou le sulfure de carbone se charge bientôt de la couleur brune caractéristique du brome.

Ce petit appareil a l'avantage, en ne diluant pas l'urine, de permettre d'apprécier de très petites quantités

de brome. Enfin, on peut comme nous l'avons indiqué pour la recherche de l'iodure, si la quantité de bromure est très-faible, évaporer un litre d'urine avec 2 gr. de soude caustique, calciner avec précaution, traiter les cendres par l'eau, et rechercher dans la liqueur filtrée le brome au moyen de l'eau chlorée et du chloroforme.

On pourrait au lieu de chloroforme, ajouter dans la liqueur de l'eau amidonnée qui se colorerait en jaune ou jaune orangé sous l'influence du brome, mais cette réaction est beaucoup moins sensible.

CHLORATE DE POTASSE.

Pendant longtemps on attribua au chlorate de potasse la propriété de se décomposer dans l'organisme en abandonnant son oxygène à l'économie c'est-à-dire en oxygénant le sang. Entachés de cette erreur, bon nombre de médecins eurent un véritable engouement pour ce médicament, à la fin du siècle dernier et au commencement de celui-ci.

Elimination. — Ce fut Wœhler qui constata le premier l'élimination en nature du chlorate de potasse par les urines, fait qui devait détruire les théories qui avaient cours à cette époque. Voici du reste en quels termes il rapporte ses expériences.

« Un jeune et petit chien prit un gros de chlorate de potasse. L'animal fut tué au bout de quatre heures après avoir uriné quatre fois. La vessie recélait environ une demi-once d'urine très pâle. Quelques gouttes d'acide sulfurique lui communiquèrent une couleur jaune foncé, en même temps qu'il se dégagea une odeur d'oxyde de chlore, absolument comme quand on verse de l'acide sulfurique sur une solution aqueuse de chlorate de potasse. Cette urine fut soumise à l'évaporation. Lorsqu'à peine réduite à moitié on la laissa se refroidir, il s'y forma des cristaux de chlorate de potasse en aussi grande quantité que cela a lieu dans une solution aqueuse saturée de ce sel. La forme

de ces cristaux, leur décrépitation sur des charbons ardents, et leur détonation avec du phosphore, dénotaient assez qu'ils étaient formés de chlorate de potasse.

«L'urine recueillie une heure et demie avant la mort de l'animal, était, de même, distinctement colorée en jaune par l'acide sulfurique, avec dégagement d'une odeur d'oxyde de chlore.

Comme tous les sels de cette nature, le chlorate de potasse parut augmenter la sécrétion urinaire. »

M. Gustin, (1), interne en pharmacie du service de M. Demarquay, confirma le fait avancé par Wœhler, et M. Isambert (2) démontra son passage dans la salive, les larmes et les diverses humeurs de l'économie.

Recherche du chlorate de potasse dans l'urine.— Le meilleur procédé pour la recherche du chlorate de potasse dans l'urine est celui que Fresenius (3) indique d'une façon générale dans son Traité d'analyse chimique qualitative.

Si l'on colore en bleu clair la dissolution d'un chlorate avec un peu de la solution sulfurique d'indigo, si l'on ajoute un peu d'acide sulfurique étendu, puis, goutte à goutte, avec précaution, une dissolution de sulfite de soude, la couleur de l'indigo disparaît aussitôt. La cause de cette réaction, aussi sensible que caractéristique, c'est que l'acide sulfureux s'empare de l'oxygène de l'acide chlorique et met en liberté du chlore ou un com-

(1) Gustin. Bulletin de thérapeutique, t. LXVIII, p. 440.
(2) Isambert. Thèse inaugurale, 1856.
(3) Fresenius (trad. française). Paris, 1875, p. 256.

posé d'un degré inférieur d'oxydation qui décolore instantanément l'indigo.

C'est ce procédé que M. Isambert a employé pour la recherche du chlorate de potasse dans la plupart des liquides de l'économie, et que nous avons employé aussi nous-même pour la recherche spéciale du chlorate de potasse dans l'urine.

L'étude de l'élimination du chlorate de potasse avait été faite d'une manière aussi consciencieuse que complète par M. Isambert, et les résultats de nos propres expériences ont pleinement confirmé tout ce qu'il avait avancé.

M. Isambert, en cherchant quels étaient les corps qui décolorant l'indigo auraient pu l'induire en erreur, avait prévenu toutes les objections qu'on aurait pu lui faire au sujet de l'emploi de son réactif dans ses recherches physiologiques.

Il résulte surtout de ses recherches :

1° Que les sels qui se trouvent dans l'urine n'ont pas d'influence sur ce réactif, et que la seule précaution à prendre quand on recherche le chlorate dans l'urine est de n'ajouter que goutte à goutte la solution d'acide sulfureux ou de sulfite en présence d'un acide, en ayant soin de ne conclure à la présence du chlorate que si la décoloration est *instantanée*. La raison en est que le sulfate d'indigo étendu d'eau distillée, se décolorant déjà petit à petit et changeant de teinte au bout de quelques minutes sous l'influence de l'acide sulfureux, cette décoloration se fait plus vite dans l'urine à cause de l'urée qu'elle renferme.

2° Que, pour la recherche du chlorate dans les ma-

tières fécales, il faudra, à cause de la présence du *sulfhydrate d'ammoniaque*, ne mettre l'indigo qu'après avoir acidulé la liqueur par un acide qui ne décompose pas le chlorate, l'acide acétique, par exemple, ajouter alors l'indigo, attendre un instant pour voir si la liqueur ne l'altère pas, et enfin ajouter l'acide sulfureux. S'il n'y a pas de chlorate, cet acide ne fait que détruire l'acide sulfhydrique qui reste dans la liqueur, et augmenter le précipité de soufre, qui rend la liqueur louche, mais se teint lui-même en bleu et ne nuit pas à la réaction ; s'il y a un chlorate dans la liqueur, la teinte bleue fait place immédiatement à une teinte café au lait très claire, passant bientôt à une teinte jaune serin, qui paraît due uniquement au soufre suspendu dans la liqueur.

Nous reproduirons textuellement les résultats obtenus par M. Isambert en 1856, confirmés par les expériences de MM. Laborde et Milon en 1857, et de M. Rabuteau en 1868, résultats que nous avons tenu, du reste, à vérifier nous-même par des expériences personnelles et dont nous avons pu constater l'entière exactitude.

« Le chlorate de potasse, dit M. Isambert, pris à l'intérieur, s'absorbe avec une grande rapidité. Il n'est ni fixé, ni décomposé dans nos organes ; il s'élimine rapidement par la plupart de nos sécrétions à l'état de *chlorate*, par conséquent sans se réduire et sans fournir d'oxygène à l'économie. Les deux voies principales d'élimination sont l'urine et la salive ; 5 minutes après que l'on a pris le chlorate, le réactif en accuse déjà des traces dans la salive, et, au bout de 10 minutes il apparaît dans l'urine ; lorsqu'on administre le chlo-

rate par le rectum, le sel met environ 20 à 25 minutes à apparaître dans la salive; au bout d'une demi-heure, laréaction est déjà à son maximum d'intensité.

« L'élimination par l'urine dure un temps qui varie de 15 à 36 heures; ce temps, pour M. Milon, n'est jamais moindre que 16 heures et n'excède jamais 40 heures; on en trouve quelquefois des traces plus de 48 heures après. La salive cesse un peu plus tôt que l'urine de déceler la présence du chlorate; le temps d'élimination paraît à peu près indépendant de la dose de chlorate que l'on a prise. Il a été à peu près le même sur cinq expériences comparatives faites sur moi-même et où j'avais pris 1 gramme, puis 2 gram., 4 gram., 8 gram., et enfin 20 gram. de ce sel par jour.

« Il n'est guère possible de déterminer d'une façon précise quelles sont les quantités de ce sel qui sont éliminées heure par heure par les urines, puisque le chlorate s'élimine par la plupart des sécrétions; toutefois, l'intensité avec laquelle les choses s'effectuent nous indique approximativement comment les choses se passent.

« L'élimination du sel devient maximum au bout d'une demi-heure ou une heure; elle est intense pendant 15 à 20 heures; après cela on n'en trouve plus que des traces; les hautes doses ne paraissent pas prolonger beaucoup le temps pendant lequel l'élimination est intense. Dans aucun cas, même à 20 grammes, la réaction n'a été intense après 30 heures; la quantité est aussi compensée par l'effet diurétique, qui est plus marqué à hautes doses. Il faut donc tenir compte, non

seulement du temps écoulé, mais de la quantité d'urine rendue.

« Lorsque le chlorate commence à disparaître des urines, le phénomène est sujet à quelques oscillations avant l'élimination définitive ; c'est ainsi qu'on voit les urines, qui ne présentaient plus de traces de chlorate depuis quelques heures, en présenter de nouveau des quantités notables après le repas ; ou bien l'urine recueillie au moment du coucher ne présentant rien, celle du réveil accuser de nouvelles traces de chlorate. C'est par ces oscillations qu'on arrive à en trouver plus de 48 heures après l'administration du médicament. »

Grâce à la sensibilité du réactif que nous avons indiqué, MM. Isambert et Milon ont retrouvé du chlorate de potasse dans la salive, les mucosités nasales, buccales, bronchiques, les larmes, la sueur; ils n'ont osé se prononcer pour la sécrétion biliaire ; pour ce qui est des matières fécales, ils déclarent ne jamais l'y avoir rencontré.

D'après tout ce que nous venons de dire, nous pouvons affirmer que le chlorate de potasse s'élimine en nature, et, nous ajouterons, qu'il s'élimine en totalité.

Cette théorie a rencontré plusieurs adversaires, au nombre desquels nous voyons MM. Berthelot, Rabuteau (passagèrement, du moins), et en première ligne, M. Gubler, qui avance à l'appui de son opinion deux expériences, qu'il a, du reste, publiées dans ses Commentaires thérapeutiques du Codex (1). M. Gubler aurait

(1) Gubler. Commentaires thérap. du Codex médic., 2e édit., 1re part., p. 472. Paris, 1873.

observé chez deux malades, à qui il avait administré du chlorate de potasse, une augmentation notable de la quantité de chlorures contenus dans l'urine, et cette augmentation serait due, d'après lui, à la réduction d'une certaine quantité de chlorate à l'état de chlorure. Nous nous demanderons avec M. Isambert pourquoi attribuer seulement à la réduction du chlorate cette augmentation de chlorures lorsque tant de causes pathologiques peuvent faire varier la proportion de ces mêmes chlorures ; nous ajouterons même que, dans les observations de M. Gubler, il faudrait d'après sa théorie que tout le chlorate ingéré eût été réduit pour expliquer la présence d'une si grande quantité de chlorures, chose inadmissible, puisque la majeure partie du chlorate se retrouve non décomposé dans l'urine.

De plus, M. Hirne a constaté qu'à l'état physiologique la quantité de chlorures contenus dans l'urine diminuait au lieu d'augmenter, après l'ingestion de chlorate de potasse. Ainsi il a vu qu'après l'ingestion de 5 grammes de chlorate de potasse la quantité de chlorures étant de 9,373 avant d'avoir pris le chlorate, était tombée à 7 gr. 360 le second jour, et à 5 gr. 040 le troisième jour. Nous voyons donc que les variations de chlorures dans l'urine sont loin de tenir, comme l'avance M. Gubler, à l'ingestion de chlorate de potasse, mais sont plutôt sous la dépendance de certaines causes pathologiques.

Nous pourrions toutefois nous demander s'il n'y a pas une certaine quantité de chlorate de réduit dans l'organisme, alors que la majeure partie se trouve éliminée. Nous répondrons de suite par la négative ; nous

retrouvons toujours en effet du chlorate dans l'urine, aussi minime que soit la dose ingérée, et de plus le chlorate étant un sel très fixe, a bien peu de chance d'être réduit par les faibles réactions de l'organisme. Enfin les expériences de M. Rabuteau, qui n'a point tardé à abandonner ses premières idées, démontrent nettement que le chlorate s'élimine tout entier à l'état de chlorate.

Nous reproduirons textuellement les expériences de ce chimiste :

« Le 24 juillet (1), dit-il, je prends à quatre heures du soir 5 grammes de chlorate de potassium dissous dans 100 grammes d'eau. Dix minutes après l'ingestion, je constate déjà le passage du sel dans l'urine et dans la salive. Néanmoins ce n'est qu'au bout d'une demi-heure que la décoloration de l'indigo devient rapide sous l'influence de l'acide sulfureux. Elle l'est encore le lendemain, dix-huit heures après le début de l'expérience. Mais, à partir de ce moment, le sel paraît diminuer dans l'urine et dans la salive, et à huit heures du soir, c'est-à-dire vingt heures après l'ingestion, je ne puis rien déceler dans ces deux liquides. J'ai recueilli mes urines avant et pendant l'expérience, dans le but de doser le chlorate éliminé, et de vérifier les effets diurétiques constatés déjà par Wœhler et par Isambert. Les résultats de mes analyses sont consignés dans le tableau suivant :

« Je n'ai pas trouvé, il est vrai, la totalité du sel ingéré, c'est-à-dire 5 grammes, mais on conçoit qu'il

(1) Soc. de biologie, 1868. Comptes rendus, p. 33-36.

JOURS.	URINES DES 24 HEURES.		CHLORATE éliminé.
21 juillet au 24 (avant l'ingestion du chlorate).	773 grammes en moyenne.		—
Du 24 au 25	1035	18 h. après l'ingestion 4.690 Les 6 h. suivantes... 0.153	4 gr. 843
Du 25 au 26	795	Les 4 h. suivantes......... Le reste de la journée......	0 gr. 030 (minimum) traces.
Du 26 au 27	800	....	»

n'ait pu en être autrement. En effet, bien que je me sois abstenu de rejeter ma salive pendant la durée de l'expérience, j'ai dû néanmoins en examiner une certaine quantité pour y constater la présence du chlorate éliminé, ce qui était déjà une première cause d'erreur; enfin, la température étant élevée au moment de l'expérience, une faible quantité a pu disparaître par la sueur.....

« Il ne reste donc sur 5 grammes que 12 à 13 centigrammes au maximum qui n'ont pas été retrouvés. »

M. Rabuteau voulant prévenir l'objection que ces 12 ou 13 centigrammes pourraient précisément être ceux qui se sont transformés en chlorures dans l'organisme, fait une deuxième expérience en prenant seulement 10 centigrammes de chlorate. Pendant sept à huit heures, il peut, au moyen du réactif de Fresenius en déceler des traces manifestes dans l'urine et dans la salive, et, calculant approximativement la quantité de sel éliminé, d'après la sensibilité du réactif à 1/10,000, il trouve

comme résultat 5 centigrammes pour 500 gr. d'urines rendues, et 1 centigramme pour 30 gr. de salive. « Resteraient donc, dit-il, 4 centigrammes au plus qui n'auraient pu être retrouvés, ce qu'on conçoit d'ailleurs, lorsqu'on opère sur de si faibles quantités. Tous ces faits prouvent donc, d'une manière incontestable, que le chlorate de potassium s'élimine en nature. »

De son côté, M. Hirne a retrouvé sur 6 grammes de chlorate ingérés par l'estomac 5 gr. 952 soit 95,4 pour 100. La perte totale est donc comme dans les expériences de M. Rabuteau de moins de 5 pour 100 : elle s'explique si l'on tient compte de l'élimination d'une faible quantité de chlorate par la sueur, les larmes, le mucus nasal et bronchique, etc.

Nous conclurons donc, avec MM. Rabuteau, Isambert et Hirne à la totalité de l'élimination du chlorate de potasse en nature, et nous affirmerons sans hésiter que M. Marchand (1) (de Halle) se trouve dans l'erreur, quand il nous dit que le chlorate de potasse parvient rarement dans le système circulatoire, à cause de sa *décomposition au contact de toutes les humeurs organiques.* Il y a en effet contradiction complète entre cette assertion et les expériences que nous avons mentionnées.

Dosage du chlorate de potasse dans l'urine. — Dans ses expériences, M. Rabuteau employait un procédé indiqué depuis par M. Yvon (2), mais que nous ne ferons

(1) F. Marchand (de Halle). Journal des Connaissances médic. De l'empoisonnement par les chlorates, 1880.

(2) P. Yvon. Manuel clinique de l'analyse des urines, p. 282.

que rappeler à cause des objections qui peuvent lui être faites.

Ce procédé consiste à verser dans l'urine une solution de nitrate d'argent qui précipite les chlorures, phosphates et carbonates et forme avec l'urée une combinaison insoluble. On filtre ensuite, et l'on traite la liqueur à l'ébullition par la soude ; on filtre de nouveau, on évapore à siccité, on calcine pour transformer le chlorate en chlorure, et l'on dose ce chlorure à l'état de chlorure d'argent.

M. Gubler reproche à ce procédé de précipiter incomplètement tout le chlorure de l'urine, dans la première opération, à cause des matières albuminoïdes qui masquent une certaine quantité de chlorure, qui serait alors dosé à la fin comme chlorure provenant de la réduction du chlorate. Outre cette première objection, il y a une autre cause d'erreur en sens inverse ; c'est qu'à la fin de l'opération, lorsqu'on calcine au rouge le liquide filtré contenant du chlorate, en présence des résidus de l'urine, la matière est sujette à fuser et à donner de petites déflagrations qui peuvent faire perdre une certaine quantité du sel qu'il s'agit de doser,

Voici le procédé indiqué par MM. Isambert et Hirne, qui semble le plus convenable pour le dosage du chlorate dans l'urine.

1° Traiter une quantité connue de l'urine par une solution d'acétate de plomb en excès (on précipite ainsi les matières colorantes, la plus grande partie des matières extractives et du chlore). Filtrer : l'excès de plomb est enlevé au moyen d'un courant d'hydrogène sulfuré, qui n'exerce aucune action réductrice sur le chlorate.

Concentrer la liqueur après filtration : l'excès de gaz sulfhydrique se trouve ainsi chassé.

2° Traiter cette liqueur concentrée par l'azotate d'argent qui précipite la totalité des chlorures, phosphates, etc..., restant dans la liqueur. Enlever l'excès d'argent par l'acide sulfhydrique ; filtrer, et chasser l'excès de gaz sulfhydrique par évaporation.

3° Faire passer dans la liqueur filtrée un courant d'acide sulfureux, et la laisser en digestion avec ce gaz pendant vingt-quatre heures. Tout le chlorate est réduit à l'état de chlorure; on chasse l'excès de gaz par évaporation.

4° Ajouter alors un excès d'azotate d'argent, qui détermine un précipité, représentant *tout le chlorure* provenant de la calcination du chlorate, et une petite quantité d'oxyde d'argent. On filtre et on dissout le précipité dans l'ammoniaque pour le séparer de l'oxyde d'argent : le chlorure d'argent dissous dans l'ammoniaque est de nouveau précipité par l'acide azotique, puis lavé, pesé, desséché, et on en déduit par le calcul la quantité de chlore, et par suite la quantité de chlorate que contenait la liqueur.

SELS DE LITHINE.

L'élimination des sels de lithine par l'urine se trouve mentionnée dans Neubauer et Vogel (1): ces auteurs nous disent en effet que les sels de lithine employés à l'intérieur passent *très facilement* dans l'urine. Toutefois le procédé de recherche qu'ils nous donnent est peu pratique; le spectroscope en effet est un instrument qui n'est pas à la portée de tous. Aussi avons-nous cherché à simplifier leur méthode analytique: nos expériences nous ont de plus amené à modifier leur mode opératoire pour le rendre plus précis.

Le malade qui a fait l'objet de notre étude prenait par jour 2 grammes de salicylate de lithine : dès le premier jour nous avons pu caractériser dans ses urines la présence de l'acide salicylique. Trois jours après le commencement du traitement, nous avons fait recueillir l'urine des vingt-quatre heures, dont le volume s'élevait à deux litres. L'urine fut évaporée à siccité, et partie fut carbonisée, et partie calcinée jusqu'à ce que nous ayons obtenu des cendres parfaitement blanches. Les deux résidus furent respectivement repris par de l'acide chlorhydrique étendu, de manière à former du chlorure de lithium; les liquides furent filtrés, puis évaporés à siccité, et repris alors par un mélange à

(1) Neubauer et Vogel. De l'urine et des sédiments urinaires, p. 178.

parties égales d'alcool *absolu* et d'éther *sec* : après filtration, ils furent évaporés à l'étuve.

Le mélange d'alcool absolu et d'éther sec a l'avantage de ne dissoudre presque uniquement que le chlorure de lithium, à l'exclusion des autres chlorures alcalins et notamment du chlorure de sodium, chose très importante pour nous, puisque nous avons substitué à l'emploi du spectroscope le simple essai au chalumeau. Les sels de lithine ont, comme on le sait, le pouvoir de colorer en rouge la flamme au chalumeau; or, la présence de la soude serait de nature à nous induire en erreur. Nous concevons donc que le mélange d'alcool absolu et d'éther sec, que nous proposons, est préférable à l'alcool seul indiqué par Neubauer et Vogel.

Les deux résidus que nous avions obtenus furent soumis à l'essai au chalumeau, en les portant au moyen d'un fil de platine dans la flamme réductrice.

Nos expériences nous ont permis de constater que la lithine passe dans les urines, mais en très faible quantité, car la coloration de la flamme n'était que faiblement rougeâtre : nous avons vu de plus que pour la recherche des sels de lithine il est nécessaire de calciner l'urine à blanc, puisque nous n'avons obtenu aucun résultat avec le résidu final provenant de l'urine qui n'avait été que carbonisée.

AZOTATE D'URANE.

Les sels d'urane sont plutôt employés dans le laboratoire du chimiste ou dans l'industrie, qu'en thérapeutique. L'azotate d'urane cependant a été employé à très faible dose, il est vrai, dans le traitement du diabète sucré, et dernièrement encore nous avons eu l'occasion de le voir prescrire avec succès à la dose de 0 gr. 06 par jour.

L'azotate d'urane cependant, de même que l'acétate, sont des composés chimiques dont l'action physiologique est encore peu connue. Nous en avons entrepris l'étude toxique en faisant des expériences multiples sur les animaux, et nous complétons en ce moment la partie anatomique, nous proposant de publier ensuite notre travail complet.

Nous nous contenterons simplement de mentionner aujourd'hui un phénomène qui nous a frappé dans nos recherches, c'est la paraplégie dont se trouvent toujours atteints, dès les premiers jours, les chiens mis en expérience, paraplégie allant en augmentant jusqu'à la mort.

Dans toutes nos expériences, nous n'avons pas dépassé, chez l'homme, la dose de 0 gr. 15 par jour; chez le chien, nous sommes allé de 0 gr. 50 à 10 gr., suivant la force de ces animaux et leur degré de résistance vitale.

Nous avons pu constater qu'à la dose de 0,15 chez

l'homme, la quantité d'urée éliminée par l'urine n'était pas modifiée, et que cette urine ne renfermait pas de traces d'urane.

Le réactif que nous avons employé pour la recherche de l'urane est le ferrocyanure de potassium, qui donne avec les sels d'urane solubles un précipité brun marron caractéristique.

Chez les différents chiens que nous avons sacrifiés, jamais nous n'avons retrouvé de traces d'urane dans l'urine, tant à l'état soluble qu'à l'état insoluble, que cette urine fût recueillie pendant la vie de l'animal ou prise directement dans la vessie après la mort,

L'urine nous a présenté, comme phénomène particulier, de contenir presque constamment de fortes proportions d'albumine.

Toujours nous avons observé des vomissements consécutifs à l'administration de l'azotate d'urane, même à la dose de 1 gr., et, dans ces vomissements, nous retrouvions l'urane en tout ou en partie à l'état insoluble et ne donnant, dans ce cas, de réaction avec le ferrocyanure de potassium qu'après traitement par l'acide chlorhydrique.

Les sels solubles d'urane, en effet, se trouvent précipités dans l'estomac à l'état de phosphate insoluble, par phénomène de double décomposition, avec les phosphates alcalins solubles. La partie qui a échappé aux vomissements passe alors dans l'intestin et se retrouve encore dans les matières fécales à l'état de phosphate insoluble.

ACIDE SALICYLIQUE ET SALICYLATES.

SALICYLATE DE SOUDE EN PARTICULIER.

Nous avons un réactif très sensible pour la recherche de l'acide salicylique et des salicylates dans l'urine : c'est le perchlorure de fer.

Pour rechercher l'acide salicylique et le salicylate de soude dans l'urine au moyen du perchlorure de fer, il faut avoir soin de diluer l'urine avec 3 à 6 fois son volume d'eau, suivant la quantité de salicylate ingéré et d'ajouter alors un filet de solution normale de perchlorure de fer étendue de 20 fois environ son volume d'eau.

Si l'on néglige cette précaution, et si l'on fait tomber directement dans l'urine une ou deux gouttes de perchlorure de fer, on voit se former un précipité floconneux abondant ; la coloration violette apparaît au moment où la goutte de perchlorure de fer traverse le liquide, mais disparaît aussitôt après agitation. Il est nécessaire, pour que la coloration persiste, d'employer une plus grande quantité de réactif. Le précipité dont nous venons de parler est dû aux phosphates de l'urine, qui se précipitent sous la forme de phosphate de fer ; il est insoluble à chaud et soluble dans les acides ; laissé au contact de l'air, il ne tarde pas à prendre une teinte plus foncée.

Au contraire, l'urine, traitée comme nous l'avons in-

diqué plus haut, prend une coloration violette foncée, due à la formation de salicylate de fer. Ce réactif est excessivement sensible. Au bout d'un instant, on voit se produire également dans le liquide un précipité floconneux, blanc grisâtre, peu abondant, qui est également dû aux phosphates de l'urine.

Comme l'a très bien consigné M. Blanchier dans sa thèse (1), la coloration violette ne s'obtiendrait pas, et serait remplacée par la coloration pelure d'oignon, si l'on opérait sur une solution neutre et « à fortiori » alcaline de salicylate de soude. La coloration violette est le propre de l'acide salicylique ; mais comme après l'ingestion de salicylate de soude on retrouve toujours de l'acide salicylique libre dans l'urine, et que, de plus, le perchlorure de fer étant toujours plus ou moins acide, déplace ainsi une certaine quantité d'acide salicylique, c'est toujours la coloration violette et non pelure d'oignon que l'on observe dans la recherche du salicylate de soude dans les urines au moyen du perchlorure de fer.

Le réactif de Millon donne avec l'acide salicylique une coloration rouge sensible à 1/1000000.

Enfin tout dernièrement, dans le Répertoire de pharmacie et de chimie, M. H. Schultz (2) donnait une nouvelle réaction du salicylate de soude, et l'appliquait à la recherche de ce médicament dans les urines. Le réactif qu'il indique est une solution de sulfate de cuivre,

(1) P.-A. Blanchier. Recherches expérimentales sur l'action physiologique du salicylate de soude. Paris, 1879.

(2) Répertoire de pharmacie, nov. 1879. Extrait de Pharmac. Zeitung III, 1879, 457 et Chemiker Zeitung III, 1879, 494.

qui donne avec le salicylate de soude une coloration vert émeraude. Nous nous permettrons d'abord de faire observer à M. Schultz qu'il n'a point à réclamer la paternité de ce réactif, qui est déjà signalé dans le Traité de chimie médicale de M. Méhu, et que, de plus, ce réactif est loin d'être sensible et surtout exact. En effet, en étendant l'urine salicylée d'une grande quantité d'eau, le sulfate de cuivre ne donne plus aucune réaction; et, d'autre part, si l'on opère sur l'urine telle quelle, on obtient un précipité de phosphate de cuivre qui peut masquer la réaction, si le salicylate s'y trouve en très faible quantité. Nous ferons de plus observer que dans certaines conditions, une urine riche en matières colorantes, et privée de salicylate, peut donner une réaction trompeuse avec le sulfate de cuivre.

Transformation dans l'organisme. — D'après Bertagnini (1), l'acide salicylique se transforme en partie dans l'organisme en *acide salicylurique* : une autre partie traverse l'organisme sans éprouver d'altération. Cette transformation en acide salicylurique est analogue à la transformation de l'acide benzoïque en acide hippurique : elle se fait aussi aux dépens du glycocolle de l'économie. D'après M. Sée, l'acide salicylique soustrairait à l'économie des quantités considérables de glycocolle.

La réaction peut s'écrire ainsi :

(1) Bertagnini in Nuovo Cimento, 1855, t. I. Analyse par Wurtz, in Annales de chimie et de physique, 1856, t. XLVII.

$$C^{14}H^{6}O^{6} + C^{4}H^{5}AzO^{4} = C^{18}H^{9}AzO^{8} + H^{2}O^{2}$$

Acide salicylique. Glycocolle. Acide salicylurique.

Pour l'acide benzoïque, nous aurions la réaction suivante :

$$C^{14}H^{6}O^{4} + C^{4}H^{5}AzO^{4} = C^{18}H^{9}AzO^{6} + H^{2}O^{2}$$

Acide benzoïque. Glycocolle. Acide hippurique.

La ressemblance est donc parfaite, comme nous le voyons.

Suivant Tichborne, les méthylsalicylates, les salicylates et l'acide salicylique, agiraient sur le sang lui-même, en se décomposant et en produisant de l'acide phénique à l'état naissant.

Chez les malades qui ne prennent que du salicylate de soude, on trouve dans les urines outre le salicylate de soude, qui y est en grande abondance, une petite quantité d'acide salicylique libre, du salicylate de potasse, et de l'acide salicylurique, comme nous venons de le dire. Il est intéressant de se demander d'où provient cet acide salicylique que l'on trouve à l'état libre chez des malades qui ne prennent que du salicylate de soude. M. Blanchier examine la question dans sa thèse, et la discute d'une façon assez complète. Binz (1) veut que le salicylate de soude soit décomposé dans les vaisseaux par l'acide carbonique du sang : il explique ainsi le passage simultané à travers le rein de l'acide salicylique libre et du salicylate de soude.

(1) Binz. Die Zerlegbarkeit des Salicylsauren natrons, in Berlin. klin. Wochens., 1876.

A côté de cette opinion, nous pouvons nous demander avec M. Blanchier « s'il n'y a pas d'acide salicylique libre dans le sang, et si ce n'est pas par un phénomène de dialyse semblable à celui qui a lieu pour les acides urique et hippurique, que l'acide salicylique passe dans l'urine. »

Il ne nous est rien permis d'affirmer sur un sujet aussi délicat : agir autrement serait chose téméraire. Les affirmations de Binz sont justes quand il dit qu'un courant d'acide carbonique peut décomposer une solution étendue de salicylate de soude, et mettre ainsi en liberté un peu d'acide salicylique, qu'il est ensuite facile de reprendre par l'éther et d'obtenir par évaporation. Nous n'admettons pas à ce sujet l'objection de Fleischer (1), qui prétend que pour qu'il y ait de l'acide salicylique mis en liberté, il est nécessaire que l'acide carbonique et l'éther se trouvent en présence ; nécessaire donc, d'agiter avec l'éther la solution de salycilate aussitôt après y avoir fait passer le courant d'acide carbonique. Les expériences relatées par M. Blanchier dans sa thèse suffisent pour annuler cette objection.

Mais, si nous venons de voir que l'acide carbonique déplaçait l'acide salicylique dans une solution étendue de salicylate de soude, nous devons ajouter qu'il est indispensable que la liqueur soit acide ; or, dans l'organisme l'acide carbonique se trouve en présence du salicylate dans un milieu alcalin, et, de plus d'après

(1) Fleischer. Ueber das Schicksall der Salicylsœure in thierischen organismus, in Centr. f. d. med. Wissen., XIV, 1876.

Köhler (1), l'acide carbonique est en trop petite quantité pour pouvoir décomposer le salicylate de soude.

Nous dirons donc avec M. Blanchier « qu'il est très probable que l'acide carbonique du sang ne décompose pas le salicylate de soude, et qu'il n'y a pas d'acide salicylique libre dans le sang de l'homme et des animaux soumis à l'usage du salicylate de soude. Il est même à peu près certain qu'il en est ainsi, puisque l'éther agité avec le sérum du sang ne dissout pas la moindre trace d'acide salicylique, et que les auteurs qui ont expérimenté cet acide, et qui l'ont donné en nature, l'ont toujours retrouvé dans le sang à l'état de combinaison saline, et non à l'état libre.

Il faut donc faire intervenir de nouveaux facteurs pour expliquer la présence d'une certaine quantité d'acide salicylique libre dans l'urine de l'homme et des animaux qui ont pris du salicylate de soude, et l'on peut admettre que le parenchyme rénal extrait l'acide salicylique du sang comme il en extrait l'acide hippurique, sans que ni l'un ni l'autre de ces acides ne s'y trouve à l'état libre. Mais on peut admettre également que l'acide salicylique prend naissance dans l'urine indépendamment de l'action glandulaire et par le fait même de l'acidité de ce liquide. » Nous dirons en faveur de cette opinion que l'acide salicylique libre ne se trouve jamais dans les urines alcalines ; il n'est donc pas impossible que dans les urines acides, c'est-à-dire celles

(1) Köhler. Ueber die angebliche Zerlegbarkeit des salicylsauren Natrons die Köhlensäures des Blutes, in Centralblatt f. die medic. Wissench., 1876, nº 32.

où l'on peut en trouver, l'acide salicylique soit déplacé de ses combinaisons par les acides de l'urine, et s'y trouve ainsi à l'état de liberté.

Elimination. — L'élimination de l'acide salicylique et des salicylates se fait exclusivement par la voie rénale. Pourtant Oulmont dit en avoir retrouvé dans la sérosité d'un vésicatoire, Büss dans la salive et les crachats, et Baelz dans les sueurs. Quant à nous, nous avons plusieurs fois recherché l'acide salicylique et le salicylate de soude dans la sueur, et jamais nous n'en avons trouvé la moindre trace.

L'élimination par les urines a lieu dans la proportion de 60 pour 100, mais les divers expérimentateurs ne sont pas d'accord sur la rapidité avec laquelle cet acide est éliminé. Pour les premiers observateurs (Riess en particulier), l'élimination commence une heure ou deux après l'ingestion du médicament; de nouvelles expériences cependant permettent d'affirmer que l'élimination commence plus tôt. Elle a lieu une demi-heure après l'ingestion pour Lajoux, vingt minutes pour Baelz, quinze minutes pour M. Hogg, et enfin dix minutes seulement pour M. Sée.

Hénocque (1) cite un malade atteint d'exstrophie vésicale, chez qui il aurait obtenu la réaction de l'acide salicylique huit minutes après l'ingestion stomacale de salicylate de soude. Fritz Benicke a pu constater qu'il suffit de quarante minutes pour que l'acide salicylique

(1) Hénocque. Dictionnaire encyclop. des sciences méd., série 3, t. VI, p. 307.

pris par une femme en couches passe de la mère à l'enfant et soit retrouvé dans les urines de ce dernier.

Nos expériences personnelles nous mettent en droit d'affimer que la rapidité d'élimination ne peut être précisée et qu'elle dépend de la nature du sujet. Toutefois nous dirons que dans la plupart des cas chez les sujets sur lesquels nous avons expérimenté, l'élimination s'est faite au bout de quinze à vingt minutes en moyenne : une seule fois nous l'avons vue se produire au bout de dix minutes, et une fois aussi au bout d'une heure et demie.

L'élimination se prolonge d'une façon variable suivant les cas dans lesquels est administré le médicament. Ainsi M. Sée (1) dit que l'élimination par les urines se termine au bout de 24 ou 48 heures ; à côté de cela M. Hogg dit qu'elle peut durer jusqu'au quatorzième jour après la cessation du traitement. D'après les recherches de MM. Bouchard et Chauvet (2), elle se prolonge pour 2 grammes pendant 45 heures ; pour 8 grammes pendant 65 heures. Dans les états pathologiques des reins l'élimination est beaucoup plus lente : ainsi, d'après les mêmes expérimentateurs, il a fallu 90 heures pour 2 grammes d'acide chez un saturnin, et 6 jours pour 8 grammes de salicylate pris pendant deux jours consécutifs.

Changements dans la composition des urines. — 1° Volume.

(1) G. Sée. In Gazette médicale, 1877, p. 704.

(2) Propriétés médicales du salicylate de soude, par le Dr Bouloumié, In Moniteur scientifique du Dr Quesneville, 3e série, juillet 1879, p. 746-771.

— De nombreuses observations établissent l'action diurétique de l'acide salicylique : ainsi chez les malades ou les personnes saines soumis à la médication salicylée, la quantité d'urine atteint souvent 2,400 à 2,500 grammes en même temps que la densité s'abaisse. Pour M. Gubler, au contraire, la diurèse se manifeste rarement, et M. Robin (1) observant chez des typhoïques soumis à la médication salicylée, signale une diminution marquée de la quantité des urines, survenant quelquefois, il est vrai, après une légère augmentation. L'action diurétique en effet dépend de l'état des reins ; pour des reins sains, il y a augmentation de la sécrétion urinaire, par irritation, à la manière du nitrate de potasse ; au contraire, il y a diminution dans les affections inflammatoires des reins ou les maladies générales graves (Hogg).

2° *Urée. — Acide urique.* — L'absorption de l'acide salicylique et des salicylates entraîne des variations notables dans la composition de l'urine. Ainsi, quand la sécrétion urinaire diminue, il y a une augmentation très notable dans la quantité des matériaux solides éliminés, phosphates et carbonates. En même temps l'acide urique augmente d'une façon excessive, 3 pour 1,000 et même plus d'après un rapport de M. Sée. Les recherches faites par M. Blanchier (2) sont d'accord avec ce qu'avance M. Sée.

Il cite, entre autres, un jeune homme dont la quan-

(1) A. Robin. In Soc. biologie, 27 janv. 1877.
(2) Blanchier. Loc. cit., p. 108.

tité d'acide urique dans les urines s'est élevé à 1 gr. et 1,40 dans les premiers jours de la médication, pour décroître à 0,84 et 0,77 dans les derniers jours de la médication. Le malade se croyant guéri, la médication fut cessée, et la quantité d'acide urique tomba aussitôt à 0,60, 0,50 et enfin à 0,38. Les douleurs revenant, la médication fut reprise et dès le lendemain la quantité d'acide urique s'élevait à 0,86.

Quant à l'urée, quelques expérimentateurs, au nombre desquels M. Marrot, ont prétendu qu'elle diminuait considérablement dans la médication salicylée. M. Bouchard (1) qui a expérimenté chez un adulte bien portant, dit que l'urée rendue est diminuée de 16 pour 100 ; enfin M. Chéron dit l'avoir vue tomber à 3 p. 1000. Nous sommes en cela loin d'être d'accord avec MM. Marrot, Bouchard et Chéron, comme on pourra en juger par quelques tableaux que nous publierons plus loin.

Pour M. Blanchier, la quantité d'urée n'est guère influencée par la médication salicylée. Il a trouvé jusqu'à 55 grammes d'urée dans l'urine des 24 heures du malade dont nous avons parlé à propos de l'acide urique, puis la quantité d'urée s'est abaissée à 34 gr., mais n'a oscillé ensuite que de quelques grammes, quoique la médication fut tour à tour cessée et reprise.

M. Marrot (2), ayant fait des expériences dans le

(1) Bouchard. Travail inédit indiqué dans l'exposé des titres scientifiques du Dr Bouchard. Communication de l'auteur (emprunté à la thèse de M. Blanchier).

(2) E. Marrot. De l'action du salicylate de soude dans le rhumatisme aigu. In Arch. de médecine, février 1879, p. 142.

service de M. Lasègue, conclut à une très grande diminution simultanée de l'urée et de l'acide urique dans la médication salicylée. Nous ne ferons que répéter ici la critique que M. Blanchier lui fait dans sa thèse. M. Marrot, en effet, n'a fait que donner la quantité proportionnelle d'urée et d'acide urique, sans tenir compte du chiffre bien variable des urines pendant les 24 heures. Et en reprenant ses observations et les réduisant à leur juste valeur, nous arrivons, au contraire, à voir que l'urée a toujours augmenté pendant le traitement. Nous allons du reste reproduire ses tableaux, tels qu'ils ont été publiés dans les Archives générales de médecine, en mettant en regard de la quantité d'urée par *litre*, sur laquelle s'est basé M. Marrot, la quantité *totale* d'urée que nous avons calculée, en nous basant sur les quantités d'urines rendues dans les 24 heures.

Observation I.

DATES.	URINES rendues dans les 24 heures.	DENSITÉ.	URÉE PAR LITRE.	URÉE TOTALE.
Oct. 15	200 cmc.	1026	31 gr. 5	6 gr. 30 On donne du salicylate.
— 16	400	1026	31.5	12.60
— 19	800	1006	9.107	7.285
— 23	1550	1010	»	»
Nov. 1	1200	1020	16.393	19.671 On cesse le salicylate.
— 7	1800	1013	10.585	19.053

Observation II.

DATES.	URINES rendues dans les 24 heures.	DENSITÉ.	URÉE PAR LITRE.	URÉE TOTALE.
Oct. 17	400	1029	»	»
— 18	700	1030	19.215	13.35 On donne le salicylate.
— 19	1400	1021	17.934	25.107
— 20	1100	1022	17.934	19.727
— 25	1200	1022	14	16.80 On cesse.
— 28	1400	1020	16.913	23.678

Observation III.

DATES.	URINES rendues dans les 24 heures.	DENSITÉ.	URÉE PAR LITRE.	URÉE TOTALE.
Juin 14	1200	1023	21.77	26.124
— 15	1100	1027	19.21	21.131
— 18	1200	1030		On donne le salicylate.
— 19	900	1040	40.352	36.317
— 22	1300	1032	30.264	39.343
— 23	1350	1026	21.437	28.940 On cesse.
— 26	1200	1022	16.131	19.356

Observation IV.

DATES.	URINES rendues dans les 24 heures.	DENSITÉ.	URÉE PAR LITRE.	URÉE TOTALE.
Nov. 19	650	1026	25	16.25 On donne le salicylate.
— 21	1200	1022	30.393	36.47
- 23	1500	1020	20	30
Déc. 2	1800	1024	18.214	32.785
— 8	1400	1027	21	29.40
— 12	2000	1025	18.494	36.988

Nous voyons, comme l'indiquent ces tableaux, ainsi que les courbes, que la quantité d'Urée, loin de diminuer, a toujours augmenté.

Parmi les nombreuses observations que nous avons recueillies à l'hôpital de la Charité, nous n'avons jamais vu l'urée diminuer dans la médication salicylée, nous l'avons vue quelquefois rester stationnaire, et souvent augmenter.

Nous publions ci-après deux tableaux à l'appui de ce que nous avançons:

M. Gubler signale dans les urines de malades soumis à la médication salicylée la présence d'une certaine quantité d'indigose urinaire, et M. Sée a noté de son côté l'augmentation de l'indican.

Couleur. — La coloration des urines est ici chose bien variable. Tantôt, en effet, elles sont excessivement pâles et limpides, tantôt elles nous apparaissent plus foncées

en couleur, et troubles dès l'émission, ou se troublant peu après. Ce changement dans la coloration des urines dépend, comme nous l'avons dit tout à l'heure, de l'état des reins.

Observation I.

(Salle Saint-Ferdinand, nº 23 bis).

DATES.	URINES rendues dans les 24 heures.	DENSITÉ.	URÉE PAR LITRE.	URÉE TOTALE.
1879				
Oct. 26	1125	1020	12.8	14.30 On donne le salicylate (6 gr.)
— 27	1100	1020	12.5	13.75
— 28	1100	1022	15.3	16.83
— 29	950	1030	13.1	12.45
— 30	1100	1025	22.65	24.90
— 31	1200	1025	25.80	30.96
Nov. 2	800	1030	38.70	30.96 On cesse le salicylate.
— 4	1100	1020	19.35	21.28

Observation II.

(Salle Saint-Michel, nº 4).

DATES.	URINES rendues dans les 24 heures.	DENSITÉ.	URÉE PAR LITRE.	URÉE TOTALE.
Nov. 29	1250	1024	14.5	16.125 On donne le salicylate (2 gr.)
— 30	1300	1023	18	23.40 On cesse le salicylate.
— 31	1400	1020	13.3	18.62

Il y a cependant une coloration spéciale, à reflet terne et noirâtre qui ne s'observe pas toujours chez les malades qui prennent du salicylate de soude, mais qui ne s'observe jamais que chez ceux qui en prennent. Nous nous sommes demandé quelle était la cause de cette coloration, et nous avons cherché si elle n'était pas due à une hématurie momentanée provoquée par l'action du salicylate lors de son passage dans les reins ou si elle n'était point la conséquence de la réaction de l'acide salicylique sur la quantité minime du fer de l'organisme, qui se trouve éliminé par les urines.

Or, d'une part, l'examen microscopique ne nous a jamais décelé la présence du sang; et d'autre part, nous avons administré pendant plusieurs jours diverses préparations de fer à des malades soumis à la médication salicylée, et jamais nous n'avons vu la coloration de l'urine s'accentuer, bien que l'urine dût contenir vraisemblablement une plus forte proportion de fer.

Nous nous rangerons donc à l'opinion de M. Méhu, qui attribue cette coloration foncée à de la pyrocatéchine, quoique, dit-il, il soit difficile, à cause de la présence simultanée de l'acide salicylique, d'obtenir la preuve de la présence de la pyrocatéchine.

HYDRATE DE CHLORAL.

Transformation dans l'organisme. — C'est en 1869, pour la première fois, que O. Liebreich, partant de ce fait que l'hydrate de chloral se dédouble, en présence des alcalis, en formiates et en chloroforme, émit l'hypothèse que cette substance, introduite dans le torrent circulatoire par les diverses voies de l'absorption, devait subir le même dédoublement, et amener en conséquence, comme le chloroforme lui-même, le sommeil et l'anesthésie, Il expérimenta donc avec le chloral, et reconnaissant qu'il était doué de propriétés anesthésiques et hypnotiques, il n'hésita pas à conclure que l'opinion qu'il s'était faite, devait être exacte, c'est-à-dire que le chloral ne devait agir qu'en se dédoublant dans l'économie, et par conséquent en produisant du chloroforme et de l'acide formique.

Les beaux travaux si connus d'un de nos maîtres M. J. Personne, confirmèrent bientôt ce que Liebreich avait entrevu. Ce savant prenant le sang d'un animal chloralisé, en obtint un corps volatil, qui n'était autre que du chloroforme, et qui décomposé par la chaleur rouge, fournissait du chlore, reconnaissable au précipité caractéristique qu'il donnait dans une solution de nitrate d'argent. Ainsi donc le chloral en contact avec les éléments alcalins du sang donne du chloroforme par dédoublement. Le fait peut du reste être vérifié dans un laboratoire. Il suffit, en effet, comme l'a fait

M. Personne, de mélanger en quantité convenable à du sang, du chloral bien pur, et par conséquent dépourvu d'acidité (de manière à ne pas amener la coagulation), et de chauffer vers 40° C.; bientôt on obtient du chloroforme. Le même dédoublement s'effectue encore si l'on mélange du chloral à de l'albumine de l'œuf, alcaline comme on le sait, et si l'on vient à chauffer également vers 40° C.

La réaction qui se produit peut du reste s'écrire ainsi :

$$C^4HCl^3O^2 + NaO.HO = C^2HCl^3 + C^2HNaO^4$$

Chloral. Soude. Chloroforme. Formiate de soude.

Étant donné ce dédoublement dans l'organisme, Byasson et Follet pensèrent que le chloroforme devait s'éliminer par les voies respiratoires et par conséquent se retrouver dans l'air expiré. L'expérience confirma leur prévision. Ils administrèrent du chloral à un animal, recueillirent dans un appareil spécial les produits exhalés par les poumons, et les faisant passer à travers un tube chauffé au rouge, ils les reçurent dans une solution de nitrate d'argent. Cette solution ne tarda pas à se troubler, et il se forma bientôt un précipité de chlorure d'argent.

Quelques expérimentateurs se sont demandé si le chlore dans ce cas ne provenait point du chloral non décomposé. MM. Byasson et Follet répondirent à leur objection en disant que le chloral, « quoique un peu volatil, » ne l'était pas suffisamment pour traverser la muqueuse pulmonaire.

MM. Horand et Peuch répétèrent les expériences de

M. Personne et se trouvèrent parfaitement d'accord avec lui. L'expérience suivante leur permit de démontrer que le chlore qu'ils avaient obtenu provenait bien du chloroforme résultant du dédoublement du chloral, et non point du chloral non décomposé. Ils prirent à cet effet une solution de chloral, et à l'aide d'un aspirateur, ils cherchèrent à en enlever un produit volatil, ne pouvant être évidemment que du chloral, et à lui faire traverser un tube chauffé au rouge, pour le recevoir ensuite dans une solution de nitrate d'argent. La solution de nitrate d'argent ne se troubla point ; le chloral ne s'était donc pas volatilisé, car en traversant le tube chauffé au rouge, il se serait décomposé en donnant du chlore, qui, en arrivant dans la liqueur argentique, aurait formé un précipité de chlorure d'argent. Donc, le chlore qu'ils avaient obtenu en expérimentant sur le sang d'un animal chloralisé provenait bien du chloroforme contenu dans ce sang.

Ce n'est pas tout; nous pouvons affirmer de plus que non seulement le sang d'un animal chloralisé renferme du chloroforme, mais encore qu'il ne renferme pas de chloral en nature. En effet, si après avoir traité le sang comme nous l'avons indiqué précédemment, on y ajoute une solution alcaline, on doit, s'il y a du chloral en nature, déterminer son dédoublement, et obtenir, si l'on refait la première expérience, un nouveau précipité de chlorure d'argent. Or, dans ce cas, la solution de nitrate d'argent ne se trouble pas ; il n'y a donc pas de chloral non décomposé dans le sang.

Nous venons de voir que dans l'économie le chloral se dédoublait en chloroforme et en acide formique :

mais là ne s'arrête pas sa décomposition. Le chloroforme brûle complètement dans l'économie, et donne comme produits ultimes du chlore, de l'eau et de l'acide carbonique; l'acide formique, de son côté, peut se décomposer en tout ou en partie, et donner dès lors aussi de l'acide carbonique.

Elimination. — Nous n'aurons donc point à chercher le chloral en nature, ni même le chloroforme dans l'urine des personnes soumises à la médication chloralée, mais nous y retrouverons ces produits de décomposition ultime, le chlore sous forme de chlorures, l'acide carbonique sous forme de carbonates.

Nous rappellerons à ce sujet une expérience faite dernièrement par Liebreich, expérience qui prouve non seulement que le chloral se dédouble dans l'organisme, mais encore qu'il peut s'y brûler complètement. Ce savant expérimentateur mit un lapin à la diète jusqu'à ce que son urine ne contînt plus de chlorures. Il lui injecta alors sous la peau une solution de chloral, et recueillit ses urines, dans lesquelles l'analyse lui démontra la présence du chlore.

Il est, d'après ce que nous venons de dire, presque impossible de caractériser le chloral dans les urines par les éléments qu'elles renferment, puisqu'il n'est pas nécessaire d'ingérer du chloral pour constater dans ses urines la présence de chlorures et de carbonates.

Hâtons-nous de dire toutefois que, chez des malades qui ingèrent une forte dose de chloral, 5 à 6 grammes au moins, l'urine présente un caractère spécial, à savoir qu'elle réduit la liqueur cupro-potassique. Cette

réduction de la liqueur alcaline de cuivre, étant donné bien entendu que l'on n'ait point affaire à une urine diabétique ou à une urine renfermant de fortes proportions d'acide urique, peut être due à deux corps, le premier l'acide formique, et le second, dont nous n'avons encore point parlé, l'acide urochloralique.

Pour ce qui est de l'acide formique, nous concevons facilement la présence de ce corps dans l'urine après l'ingestion d'une forte quantité de chloral, car il peut très bien se faire qu'une partie du formiate alcalin provenant du dédoublement du chloral traverse l'organisme sans y subir une combustion complète.

L'acide urochloralique fut découvert par de Mering et Musculus qui en établirent la formule $C^{14}H^{11}Cl^{3}O^{12}$, et le regardèrent comme une combinaison du chloral avec certains produits de l'organisme. Ils constatèrent que cet acide organique était lévogyre, qu'il réduisait les solutions alcalines de cuivre et de bismuth ainsi que les sels d'argent, et qu'il colorait en jaune une solution d'indigo rendue facilement alcaline avec du carbonate de soude. A l'état de pureté, cet acide cristallise en aiguilles soyeuses incolores, groupées en étoiles, se dissolvant facilement dans l'eau, l'alcool, l'éther alcoolisé, mais insolubles dans l'éther.

Cet acide peut être séparé de l'urine par un procédé assez compliqué, il est vrai, mais que nous indiquerons néanmoins tel qu'il est décrit dans Neubaüer et Vogel (1).

(1) Neubauer et Vogel. De l'urine et des sédiments urinaires, Paris, 1877, p. 183.

Pour séparer l'aeide urochloralique, on évapore l'urine au bain-marie, on ajoute de l'acide sulfurique, et l'on agite avec un mélange de deux volumes d'éther et de un volume d'aleool. On distille l'éther, on neutralise le résidu par la potasse, on évapore, et on reprend l'extrait par de l'alcool à 90 p. 100 ; on filtre, on précipite le liquide filtré par l'éther, on dissout le préeipité dans l'eau, on déeolore la solution par le noir animal, et on l'évapore à un petit volume. Par le refroidissement il se forme une masse eristalline constituée en majeure partie par le sel potassique de l'acide urochloralique. Le sel après avoir été desséché en présence d'acide sulfurique est débarrassé, par des lavages à l'alcool absolu, de l'urée et de l'hippurate de potasse avec lesquels il était mélangé. On dissout ensuite le sel potassique pur dans aussi peu d'eau que possible, on acidifie avec de l'aeide chlorhydrique, on agite cette solution avec le mélange éthéro-alcoolique indiqué précédemment, et on filtre. La majeure partie du chlorure de potassium reste sur le filtre, le reste se sépare lorsqu'on mélange le liquide filtré avec un grand excès d'éther, et qu'on l'abandonne pendant quarante-huit heures. Le liquide filtré est distillé et le résidu est débarrassé du chlore par de l'oxyde d'argent humide. L'excès d'oxyde d'argent entré en solution est rapidement préeipité par l'hydrogène sulfuré et le liquide filtré évaporé à consistanee sirupeuse. Au bout de douze heures, l'acide cristallise.

D'après ce que nous venons de dire, c'est donc à l'aeide formique et à l'acide urochloralique qu'il faut attribuer la réduetion de la liqueur cuivrique par les

urines des personnes soumises à la médication chloralée, et non point comme l'a dit M. Bouchut au chloral lui-même, s'appuyant pour soutenir son hypothèse sur ce fait que le chloral a la propriété de réduire la liqueur cuivrique. On n'a pu, du reste, déceler encore dans l'urine des personnes soumises au chloral la présence du chloral, pas plus que celle du chloroforme.

Nous dirons enfin en terminant que la quantité d'urine augmente sous l'influence du chloral, ainsi que sa densité.

CHLOROFORME.

Le chloroforme étant un corps volatil, s'élimine en majeure partie par les poumons. Il est du reste facile de constater qu'il en est ainsi en recevant l'air expiré par un sujet à qui on a administré du chloroforme, le faisant passer dans un tube de porcelaine chauffé au rouge, et le faisant traverser ensuite une solution de nitrate d'argent. Le chlore résultant de la décomposition du chloroforme donne rapidement un précipité de chlorure d'argent.

Cependant là n'est pas la seule voie d'élimination du chloroforme. Que ce corps ait été pris soit en inhalations, soit par voie stomacale, il y en a une certaine partie qui passe dans la circulation, comme le démontre du reste l'analyse du sang d'un sujet qui se trouve sous l'influence du chloroforme.

Alors, pour les uns le chloroforme se brûle complè- dans le torrent circulatoire, en donnant naissance à de l'acide formique et à du chlore, par substitution de 3 équivalents d'oxygène à 3 équivalents de chlore, d'après la réaction suivante :

$$C^2HCl^3 + 3O = C^2HO^3 + 3\,Cl$$

et cet acide formique et ce chlore se combinant avec la soude ou la potasse qu'ils rencontrent dans l'économie, se retrouvent dans les urines à l'état de formiates et de

chlorures alcalins; et, si l'acide formique ne se trouve qu'en petite quantité, il subit lui-même une décomposition complète, et passe dans l'urine à l'état de carbonates alcalins.

D'autres expérimentateurs, se basant sur ce fait, que l'urine de personnes soumises au chloroforme possède la propriété de réduire la liqueur cupro-potassique, comme le chloroforme lui-même, en conclurent que cette urine devait renfermer du chloroforme en nature. Hâtons-nous de dire que c'est là un argument faux, car les formiates alcalins résultant de la combustion complète du chloroforme dans l'organisme possèdent eux-mêmes cette propriété réductrice.

Cependant MM. Marchals et Baudrimont firent une expérience que nous trouvons relatée dans le Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales de Dechambre (article Chloroforme), d'après laquelle le chloroforme s'éliminerait dans certains cas en assez forte proportion, à l'état de chloroforme, par la voie rénale. Ils firent pour cela barboter de l'air dans l'urine d'un sujet qui avait pris du chloroforme, puis faisant passer cet air dans un tube de porcelaine chauffé au rouge, ils le reçurent dans un tube à boules de Liebig, rempli d'une solution de nitrate d'argent : ils virent alors se produire un précipité blanc de chlorure d'argent, dû à la présence du chloroforme dans l'urine.

En présence de cette divergence d'opinions, nous avons voulu répéter l'expérience de MM. Marchals et Baudrimont, et nous avons monté un appareil analogue à celui dont ils devaient s'être servi, c'est-à-dire composé d'un matras destiné à recevoir l'urine et com-

muniquant à un tube de porcelaine pouvant être porté au rouge au moyen d'une grille à gaz. Ce tube communiquait à un tube à boules de Liebig, renfermant une solution de nitrate d'argent, qui était lui-même en communication avec un aspirateur. Pour permettre au chloroforme, s'il en existait dans l'urine, de se trouver entraîné plus facilement, nous chauffions à une température de 40° environ.

Tous nos essais ont porté sur des urines que nous avons pu recueillir dans les services de chirurgie : elles provenaient de malades opérés, ayant subi pendant assez longtemps l'influence du chloroforme.

Notre première expérience nous donna dans le tube à boules, au bout de quelque temps, un léger précipité blanc; mais l'examen de ce précipité nous fit voir de suite que nous n'avions point affaire à du chlorure d'argent, car il était soluble dans l'acide azotique (la liqueur argentique que nous avions employée n'était point acide). Cherchant à nous expliquer la cause de ce précipité, nous fîmes d'abord barboter dans une solution argentique semblable l'air du laboratoire, mais aucun trouble ne fut observé. Il était donc probable que des produits de combustion incomplète du gaz arrivant par notre grille, avaient traversé le tube de porcelaine dilaté par la chaleur, et avaient déterminé ce précipité que nous considérons comme du cyanure d'argent.

Nous fîmes ensuite barboter du gaz d'éclairage dans notre solution de nitrate d'argent, et nous eûmes bientôt un précipité blanc plus considérable, mais soluble, dans l'acide azotique.

Les expériences suivantes furent faites en plaçant

dans le tube à boules une solution de nitrate d'argent acidulée par l'acide azotique, et, quoique laissant chaque fois l'expérience se continuer pendant trois quarts d'heure au moins, jamais nous n'avons obtenu le précipité signalé par MM. Marchals et Baudrimont. Si nous ajoutions, au contraire, quelques gouttes de chloroforme à l'urine, nous avions aussitôt dans le tube à boules un abondant précipité.

Que pouvons-nous conclure de là? Sans mettre en doute l'autorité en cette matière de ces deux savants, nous nous croyons cependant autorisé à affirmer pour notre part que le chloroforme ne passe pas en nature dans l'urine des malades qui ont été sous son influence, même pendant un temps assez long (une heure et une heure et demie), qu'il est au contraire éliminé en majeure partie par la voie pulmonaire, et éliminé d'autre part par l'urine après avoir subi une combustion complète, c'est-à-dire à l'état de chlorures et de carbonates alcalins.

ALCALOIDES EN GÉNERAL.

Différents réactifs d'une grande sensibilité sont connus depuis longtemps pour la recherche des alcaloïdes : tels sont les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff et de Mayer. Nous allons du reste en rappeler les formules en indiquant la coloration du précipité qu'ils donnent avec les alcaloïdes.

1° Iodure de potassium ioduré.

Réactif de Bouchardat.

Donne avec les alcaloïdes un précipité brun kermès ou marron.

Iode..............................	10
Iodure de potassium...............	20
Eau...............................	500

2° Iodure double de potassium et de bismuth.

Réactif de Dragendorff.

Donne avec les alcaloïdes un précipité rouge orangé très abondant.

Sous-nitrate de bismuth......	1,50
Iodure de potassium..........	7
Acide chlorhydrique..........	XX gouttes.
Eau.........................	20 grammes.

Ce réactif se prépare en délayant le sous-nitrate dans l'eau ; on porte à l'ébullition et on ajoute successivement l'iodure et l'acide.

Il faut avoir soin pour l'emploi de ce réactif d'opérer en liqueur acide, pour empêcher le dédoublement du sel de bismuth.

3° IODURE DOUBLE DE POTASSIUM ET DE MERCURE.

Réactif de Mayer.

Donne avec les alcaloïdes un précipité blanc jaunâtre gélatineux.

Bi-chlorure de mercure.......	13.541
Iodure de potassium..........	49.80
Eau distillée.................	Q. S. pour un litre.

Il semblait tout naturel d'appliquer l'emploi de ces différents réactifs à la recherche des alcaloïdes dans les urines, vu leur extrême sensibilité, surtout pour ce qui concerne les deux premiers. Aussi M. Yvon (1), dans son ouvrage tout récent sur l'analyse des urines, n'hésite-t-il pas à dire que pour la recherche des alcaloïdes dans l'urine, on se sert des trois réactifs que nous avons mentionnés, en les versant directement dans l'urine, sauf pour le second, où il faut avoir acidifié préalablement.

Voulant vérifier le fait, nous avons d'abord, aidé dans notre travail par notre excellent collègue et ami M. Edg.

(1) Yvon. Manuel clinique de l'analyse des urines, p. 295-292.

Vaillant, essayé la sensibilité relative de ces trois réactifs en recherchant des quantités progressives d'alcaloïdes en solution dans l'eau distillée.

Nous n'avons point tardé à voir que les réactifs de Dragendorff et de Bouchardat surpassaient de beaucoup en sensibilité celui de Mayer, et que là où ce réactif ne nous décelait aucune trace d'alcaloïde, nous obtenions encore un abondant précipité avec les deux premiers.

Nous avons soumis alors à l'analyse l'urine de différents malades prenant les uns de la morphine, d'autres de l'atropine, d'autres encore de la strychnine..., soit par voie hypodermique, soit par voie stomacale, en ne nous servant pour leur recherche que des deux premiers réactifs. Nous opérions sur 10 c.m.c. d'urine environ, c'est-à-dire sur une quantité de liquide renfermant tantôt un dix-millième, tantôt un cent-millième d'alcaloïde, et nous obtenions une réaction manifeste.

Frappé de la sensibilité de ces réactifs, nous voulûmes voir jusqu'où pouvait aller leur pouvoir. Nous fîmes alors des solutions titrées et suffisamment étendues de différents alcaloïdes dans de l'eau distillée, mais nous fûmes bientôt étonné de voir que nous n'obtenions plus de réaction alors que d'après le résultat que nous avions obtenu avec les urines, nous aurions dû avoir encore un abondant précipité.

Au contraire, si nous venions à remplacer l'eau distillée par de l'urine normale, et si dans cette urine nous ajoutions en solution les mêmes alcaloïdes dans les mêmes proportions, nous obtenions une réaction alors

que précédemment il n'y avait pas trace de précipité.

Il y avait là quelque chose à éclaircir, et, nous demandant si les matières organiques de l'urine ne pouvaient être la cause de cette réaction bizarre, nous eûmes l'idée de traiter de l'urine normale par ces deux réactifs. Nous fûmes aussitôt surpris de voir la réaction se produire comme si l'urine renfermait des alcaloïdes. Nous n'hésitons donc pas à affirmer qu'il ne faut point se servir, sous peine d'erreur, de ces deux réactifs pour chercher les alcaloïdes dans l'urine.

Nous avons ensuite répété les mêmes expériences avec le réactif de Mayer. Nous avons reconnu, il est vrai, qu'il est sans action sur l'urine normale, mais nous avons vu aussi qu'il n'est guère sensible pour la recherche des alcaloïdes, car, pas plus avec l'urine qu'avec l'eau distillée, il ne donnait de réaction pour de faibles quantités d'alcaloïdes. Nous avons vu enfin, chose étrange, que pour une même quantité d'alcaloïde dans un même volume de liquide, le précipité était beaucoup plus marqué dans l'eau distillée que dans l'urine, et qu'il pouvait dans certains cas être constaté dans l'eau alors qu'il passait inaperçu dans l'urine : ainsi nous avons vu qu'avec 5 gouttes de solution de chlorhydrate de morphine à 1/50, soit 0gr.,005 d'alcaloïde, en solution dans 10 c. m. c. d'urine, on n'obtient aucune réaction, tandis que l'on a un précipité manifeste en opérant dans les mêmes conditions avec l'eau distillée.

Nous concluerons donc, d'une façon générale, en disant que pour la recherche des alcaloïdes dans l'urine, on ne peut rien affirmer de précis en employant les dif-

férents réactifs mentionnés ci-dessus. Le seul procédé à employer est d'isoler l'alcaloïde par un mode opératoire approprié, et d'essayer alors les différents réactifs propres aux différents alcaloïdes.

OPIUM ET MORPHINE.

L'élimination de la morphine par les urines a été l'objet de quelques controverses, mais Dragendorff nous dit que si on n'a obtenu que des résultats négatifs chez l'homme, c'est que l'on s'est servi d'un procédé d'extraction peu exact.

Il nous rapporte, en effet, que Kauzmann fit quelques essais dans son laboratoire, démontrant que la morphine administrée à l'intérieur ou par la voie hypodermique était rapidement éliminée par les urines.

Quant à lui, il a pu constater, avec Lefort, l'élimination partielle de la morphine par l'excrétion rénale.

Nos expériences nous permettent d'affirmer d'une façon certaine que la morphine passe dans les urines; elle résiste même pendant un certain temps aux causes d'altération, car nous avons pu la retrouver plusieurs fois dans de l'urine émise depuis 4 ou 5 jours.

Le passage de l'opium et des préparations opiacées dans les urines peut être caractérisée de deux façons :

1° En y constatant la présence des différents alcaloïdes qu'il renferme, et principalement la morphine;

2° En y constatant la présence de l'acide méconique.

Nous comprenons facilement que c'est plutôt la morphine qu'un des alcaloïdes de l'opium qu'il importe de caractériser, car c'est d'abord le principe actif qui s'y trouve en plus grande quantité, c'est ensuite celui qui présente les réactions les plus nettes.

Dans les expertises médico-légales, après avoir caractérisé la morphine, nous devrons nous occuper de chercher l'acide méconique, et si nous venons à trouver ce corps, nous pourrons en conclure sûrement qu'une préparation opiacée ou même de l'opium en nature a été ingéré; au contraire, si après avoir opéré, comme nous l'indiquerons plus loin, nous ne pouvons constater dans l'urine la présence de l'acide méconique, après y avoir trouvé de la morphine, nous pourrons en conclure que la morphine seule a été ingérée.

Recherche de la morphine dans l'urine. — Le procédé de Stas employé si souvent pour la recherche des alcaloïdes ne peut être appliqué à la recherche de la morphine. En effet, la morphine « amorphe » seule est soluble dans l'éther; or, la morphine venant de se séparer de ses sels à l'état amorphe, devient très facilement cristalline et, par conséquent, insoluble dans l'éther; de plus, la solution éthérée de morphine amorphe tend à abandonner, au bout d'un temps très court, l'alcaloïde à l'état cristallin, et par conséquent insoluble dans l'éther.

Nous allons donc indiquer comment il convient de rechercher la morphine dans l'urine; notre procédé est à la fois simple et rapide.

L'urine, préalablement filtrée pour en séparer les dépôts et matières étrangères, est additionnée d'une très faible quantité d'acide tartrique (0,50 centigr. environ pour 100 c. m. c. d'urine), puis mélangée intimement à 2 à 3 fois son volume d'alcool amylique; le mélange est maintenu pendant quelque temps à une température de 50 à 70°. On décante alors la solution amylique

de tartate d'alcaloïde, et l'on peut répéter plusieurs fois la même opération. Toutes les liqueurs alcooliques étant réunies, on y ajoute de l'eau ammoniacale, qui sépare la morphine de son sel, et cet alcaloïde reste dissous dans l'alcool amylique ; il suffit dès lors d'évaporer ce dissolvant pour obtenir la morphine à l'état amorphe.

Il importe de ne pas opérer la séparation de la morphine par l'ammoniaque en présence de l'urine, car l'alcool amylique enlèverait dans ce cas à la solution ammoniacale l'urée et les acides bilaires ; il en pourrait dès lors résulter de fâcheuses méprises, car le réactif de Fröhde (sulfo-molybdate de sodium), notamment, donne avec les acides bilaires une coloration très voisine de celle que donne la morphine. Un grand nombre de réactifs ont été indiqués pour caractériser la morphine ; nous nous contenterons d'en indiquer les plus sensibles :

1° La morphine a la propriété de réduire les acides hyperiodique et iodique, en mettant en liberté de l'iode. Comme ces acides s'altèrent facilement, il est préférable d'employer de l'iodate de sodium en solution à 1/10e, dont on met l'acide iodique en liberté par l'addition d'un excès d'acide sulfurique. On projette donc un peu de morphine dans cette solution, et on la voit se colorer en jaune par l'iode mis en liberté.

L'iode peut du reste se caractériser, soit en ajoutant au liquide de l'eau amidonnée qui bleuit aussitôt, soit en l'agitant avec du chloroforme ou du sulfure de carbone qui se colorent alors en rouge violacé. Cette réaction très sensible réussit encore avec des solutions à 1/10,000.

2° Le réactif de Fröhde obtenu en dissolvant par c. m. c. d'acide sulfurique concentré 1 milligr. de molybdate de sodium, donne, avec la morphine, une couleur violette magnifique; le liquide devient vert, puis vert brunâtre, puis jaune, puis redevient bleu-violet après 24 heures. Cette réaction est excessivement sensible et se produit avec 0,000,005 de morphine.

3° Le réactif d'Erdmann (mélange d'acide sulfurique et d'acide azotique) donne, avec la morphine, une coloration rouge intense passant ensuite au vert jaunâtre. Ce réactif se prépare en mélangeant à 20 gram. d'acide sulfurique pur concentré 10 gouttes d'une solution aqueuse qui contient 6 gouttes par cent. d'acide azotique de 1,25 de densité. Il est sensible à 1/100,000.

En employant le procédé que nous avons décrit et nous servant du réactif iodique et du réactif d'Erdmann, nous avons pu caractériser la morphine dans l'urine d'un individu qui avait tenté de s'empoisonner avec 8 gr. de laudanum de Sydenham, et qui en avait rejeté une partie par les vomissements. La quantité d'urine émise par lui pendant les vingt-quatre heures ne fut que de 350 c. m. c. Nous avons opéré sur 50 c. m. c. que nous avons traités par 125 c. m. c. d'alcool amylique: après séparafion de l'alcaloïde par l'ammoniaque, il nous a suffi d'évaporer seulement quelques centimètres cubes de la solution amylique pour obtenir la réaction caractéristique de la morphine. Nous voyons donc quelle est la sensibilité de ce mode opératoire qui permet de reconnaître des traces de morphine.

Recherche de l'acide méconique. — Le procédé indiqué

pour la recherche de l'acide méconique consiste à dessécher les matières au bain-marie, les faire digérer dans de l'alcool aiguisé d'acide chlorhydrique, filtrer après refroidissement et évaporer à siccité pour chasser toute trace d'acide volatil. On reprend alors par l'eau bouillante, et on enlève les matières colorantes par la benzine.

On porte ensuite le liquide à l'ébullition et on neutralise par la magnésie, puis on filtre pour séparer l'excès de magnésie. On a ainsi dans le liquide du méconate de magnésie. Ce liquide *refroidi* donne avec le *chlorure ferrique* une coloration rouge sang très-intense, qui ne doit disparaître ni par la chaleur ni par l'acide chlorhydrique. Le chlorure d'or ne modifie pas cette coloration, tandis qu'il décolore le sulfocyanure ferrique.

Nous avons employé pour caractériser l'acide méconique dans l'urine le procédé que nous venons de décrire, et qui nous a donné un bon résultat. Toutefois le traitement à la benzine ne nous a pas donné de décoloration sensible, notre urine étant très riche en matière colorante. Nous avons essayé successivement de décolorer par le chloroforme et le sulfure de carbone, mais nous n'avons pas été plus heureux.

STRYCHNINE.

L'élimination de la strychnine par les urines nous est rapportée par O. Schultzen.

Voulant vérifier le fait, nous avons empoisonné plusieurs chiens en leur administrant 5 centigrammes de sulfate de strychnine, et nous avons recueilli directement leurs urines dans la vessie après la mort.

Nous avons alors fait passer un courant de chlore dans une petite quantité de ces urines, et toujours nous avons obtenu un précipité blanchâtre soluble dans l'ammoniaque, précipité qui n'était autre chose que de la trichloro-strychnine. Nous n'avions, du reste, aucune cause d'erreur, car nous nous étions assuré que le chlore est sans action sur l'urine normale.

Nous cherchâmes ensuite à produire la réaction caractéristique que donne la strychnine en la traitant par l'acide sulfurique et le bichromate de potasse ou l'oxyde puce de plomb, c'est-à-dire à obtenir ainsi une coloration franchement violette.

Nous nous sommes servi, pour chercher à isoler la strychnine, du procédé que nous avons indiqué en parlant de la morphine, l'alcool amylique étant en effet un des bons dissolvants de la strychnine.

Nous fûmes toutefois bientôt surpris de voir se produire, au lieu d'une coloration violette, une belle coloration verte avec le bichromate de potasse, et une coloration ardoise foncé avec l'oxyde puce de plomb.

Cherchant à nous expliquer ce phénomène, nous avons fait successivement les expériences suivantes :

Exp. I. — Nous avons évaporé un peu d'urine normale à siccité; le résidu touché avec une ou deux gouttes de solution de bichromate dans l'acide sulfurique nous donna une coloration verte, et ardoisé foncé avec l'oxyde puce de plomb et l'acide sulfurique.

Exp. II. — A un peu d'urine normale nous avons ajouté du sulfate de strychnine, et après avoir opéré comme précédemment nous avons obtenu le même résultat.

Exp. III. — Nous avons traité de l'urine normale par l'acide tartrique et l'alcool amylique, comme si elle renfermait de la strychnine. Un peu de cet alcool amylique évaporé et traité comme précédemment nous donna les mêmes résultats.

Exp. IV. — L'expérience III fut répétée avec de l'urine normale additionnée de sulfate de strychnine; mêmes résultats.

Exp. V. — L'expérience III fut répétée en remplaçant l'alcool amylique par le chloroforme; mêmes résultats.

Exp. VI. — L'expérience IV fut répétée en remplaçant également l'alcool amylique par le chloroforme; mêmes résultats.

Exp. VII. — Nous avons enfin évaporé de l'alcool amylique renfermant en solution du sulfate de strychnine; le résidu traité comme précédemment nous donna bien cette fois la coloration violette, passant au rouge.

Nous sommes en droit de conclure de ces expériences, que l'un des principes constituants de la matière colorante de l'urine vient masquer, sinon détruire complètement, la coloration violette de la strychnine avec l'acide sulfurique et le bichromate de potasse, ou l'oxyde puce de plomb. Cette matière colorante se trouve dissoute par l'alcool amylique et le chloroforme, c'est-à-dire par les dissolvants de la strychnine, comme l'attestent nos expériences.

On ne peut donc, pour la recherche de la strychnine dans l'urine, faire usage de ces deux réactifs, et l'on doit se borner à la réaction du chlore : précipité blanc de trichloro-strychnine, soluble dans l'ammoniaque.





INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

BERTAGNINI. — In Nuovo Cimento, 1855, t. I, analysé par Wurtz, in Annales de chimie et de physique, 1856, t. XLVII.

BERZELIUS. — Traité de chimie.

BINZ. — Die Zerlegbarkeit des Salicylsauren natrons, in Berlin, klin. Wochens, 1876.

BLANCHIER (P.). — Recherches expérimentales sur l'action physiologique du salicylate de soude. Paris, 1879.

BOULOUMIÉ. — Propriétés médicales du salicylate de soude, in Moniteur scientifique, 3e série, juillet 1879, p. 746-771.

BOUCHARD. — Travail inédit indiqué dans les titres scientifiques du Dr Bouchard. (Communication de l'auteur, empruntée à la thèse de M. Blanchier.)

BORDIER. —Fer, in Dict. encycl. des sciences méd.

BOUIS. — Manuel de médecine légale. (Chimie légale.)

BRUNEAU (L.). — Recherches sur l'élimination du ferrocyanure de potassium, in Bulletin de la Soc. d'Emulation pour les sciences pharmaceutiques, 1879.

CARAT. — Usage de l'iodure d'ammonium dans la syphilis. Paris, 1874.

DRAGENDORFF. —Eléments de toxicologie. Paris, 1873.

EMMERT et HŒRING. — Eeckel's Archiv., B. IV, s. 516-518.

ERICHSEN. — Med. Gazet., t. XXXVI., p. 363-410.

FLEISCHER. — Ueber das Schicksall der Salicylsœure in thierischen organismus, in Centr. f. d. med. Wissen, t. XIV, 1876.

FRESENIUS. — (Trad. française). Analyse qualitative. Paris, 1875.

GUBLER. — Commentaires thérapeutiques du Codex médic., 2e édit., 1re p. Paris, 1873.

GUSTIN. — Bulletin de thérapeutique, t. LXVIII.

HÉNOCQUE (A.). — Acide salicylique. In Dict. Encycl. des sciences méd.

HOME. — Philos. trans., 1811, P. 1.

ISAMBERT. Thèse inaugurale, 1856.

KOHLER. — Ueber die angebliche Zerlegbarkeit des salicylsauren natrons durch die kohlensaüres des Blutes, in Centralblatt f. die Medic. Wissench., 1876, n° 32.

LIONEL S'BEALE. — De l'urine et des dépôts urinaires.

MAGENDIE. — Eléments de physiologie, vol. II. Art. Organes urinaires.

MAGNIER. — Berichte d. deutsche chemist Gesellsch, t. VII, p. 1796.

MARCHAND (F., de Halle). — De l'empoisonnement par les chlorates. In Journal des Connaissances médicales, 1880.

MARROT (E.). — Action du salicylate de soude dans le rhumatisme aigu. In Archives de méd., février 1879.

MEYER. — Deutsches Archiv. für Physiologie von Meckel, B. III, s. 498.

MIALHE. — Chimie appliquée à la physiologie et à la thérapeutique.

NEUBAUER et VOGEL. — De l'urine et des sédiments urinaires. Paris, 1877.

QUEVENNE. — Mémoire sur les ferrugineux.

RABUTEAU. — Eléments de thérapeutique et de pharmacologie.

— Comptes rendus de la Soc. de biologie, 1868.

REGNAULT. — Communication à l'Académie de médecine sur le ferrocyanure de potassium. In Bulletin de l'Académie, mars 1878.

ROBIN (A.). — Soc. de biologie, 1877.

SÉE. — Gazette médicale, 1877.

SEILER et FICINUS. — Zeitschrift fur Natur und Heilkunde herausgeg. von den Dresdner-Aerzten, B. II, s. 378.

SCHULTZ. — Nouvelle réaction du salicylate de soude. In Pharmac Zeitung III, 1879, 457, et Chemiker Zeitung III, 1879, 494.

TIEDEMANN et GMELIN. — Versuche uber die wege auf melchen Suhtanzen aus dem Magen u. Darmkanal ins Blut gelangen. Heidelberg, 1820, s. 11.

WESTRUMB. — Meckel's Archiv., B. VII, s. 525.

WETZLAR. — Diss. de Kali borussici in organismum transitu. Marburg, 1812, §§ 11 et 12.

WŒHLER. — Recherches sur le passage des substances dans l'urine. In Zeitschrift fur Physiologie, t. I, 1824. Traduction in Journal des sciences et institutions médicales, t. I.

WOLLASTON. — Philos. trans., 1811, p. 106.

YVON. — Manuel clinique de l'analyse des urines.

TABLE DES MATIÈRES

Vu, bon à imprimer :
Le Directeur de l'École de pharmacie :
CHATIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

